

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-128267

(43)Date of publication of application : 10.05.1994

(51)Int.Cl. C07D499/88
// A61K 31/43

(21)Application number : 04-280734

(71)Applicant : SUNTORY LTD

(22)Date of filing : 25.09.1992

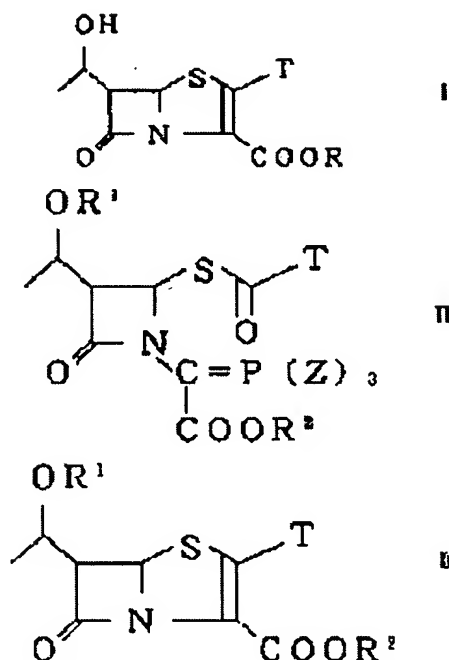
(72)Inventor : ISHIGURO MASAJI
IWATA HIROMITSU
NAKATSUKA TAKASHI

(54) PENEM DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a novel low toxic compound useful for the therapy of infectious diseases caused by gram-positive or gram-negative bacteria, etc.

CONSTITUTION: The compound of formula I (R is H, allyl; T is tetrahydrofuryl, 1,4-dioxanyl, 5-oxo-oxoranyl). For example, (1'R, 2"S, 5R, 6S)-6-(1'-hydroxyethyl)-2-(2"-tetrahydrofuranyl) penem-3-carboxylic acid allyl ester. The compound of formula I is obtained by heating a phosphorus ylide compound of formula II (R1 is hydroxyl-protecting group; R1 is allyl, carboxyl-protecting group; Z is aryl) and, if desired, subsequently removing the protecting group from the produced compound of formula III.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.09.1992

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2078405

[Date of registration] 09.08.1996

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

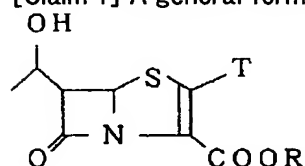
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A general formula [Formula 1]



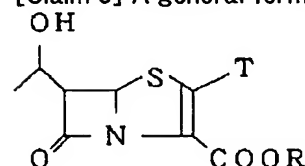
(-- as for the inside R of a formula, hydrogen or an allyl group, and T express tetrahydro furil radical, 1, and 4-dioxanil radical or a 5-oxo--oxo-RANIRU radical.) -- salt in which approves on the penem derivatives which it has, or those pharmacology, and it deals.

[Claim 2] A compound given in the 1st term of a patent claim R is [hydrogen, an allyl group, or given -COOR] the carboxyl group of a form of sodium, a potassium, or a calcium salt.

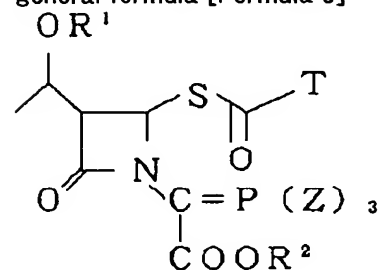
[Claim 3] The 1st term of a patent claim which is the optically active substance, and a compound given in the 2nd term.

[Claim 4] A claim 1st in which carbon of the root of a hydroxyl group of a hydroxyethyl radical has the 6th place of a configuration of 5R and 6S in a penem ring in a penem ring by R coordination, 2 term, and a compound given in the 3rd term.

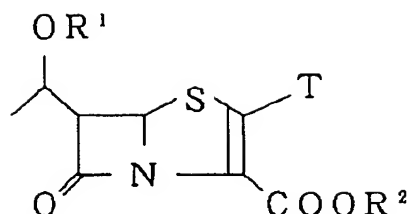
[Claim 5] A general formula [Formula 2]



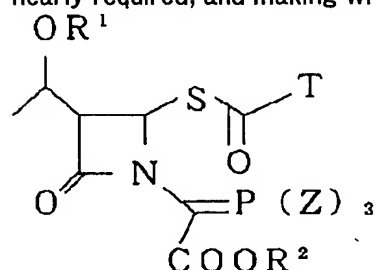
(-- as for the inside R of a formula, hydrogen or an allyl group, and T express tetrahydro furil radical, 1, and 4-dioxanil radical or a 5-oxo--oxo-RANIRU radical.) -- the penem derivative which it has, or the salt permitted on those pharmacology -- manufacturing -- facing -- general formula [Formula 3]



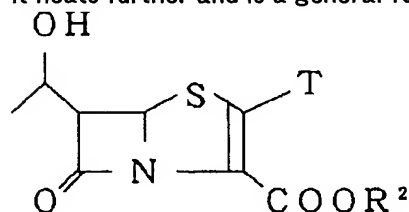
The Lynn ylide compound which has (T expresses the same meaning as the above among a formula, in R1 the protective group of a hydroxyl group and R2 express the protective group of an allyl group or a carboxyl group, and Z expresses an aryl group) is heated, and it is a general formula. [Formula 4]



the compound which has (the inside R1 of a formula, R2, and T express the same meaning as the above), and nothing and the compound subsequently obtained according to the request — protective group R1 of a hydroxyl group Protective group R2 of a removal reaction and a carboxyl group or [giving the reaction which removes and restores an each hydroxyl group and a carboxyl group making it react with the base permitted on pharmacology if still more nearly required, and making with those salts] — or general formula [Formula 5]

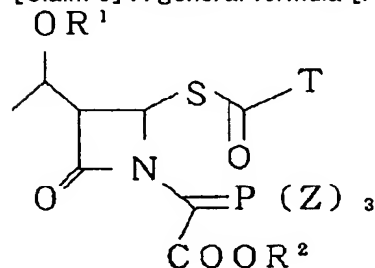


It is the protective group R1 of the hydroxyl group of the Lynn ylide compound which has (the inside R1 of a formula, R2, and Z and T express the same meaning as the above). It removes, it heats further and is a general formula. [Formula 6]

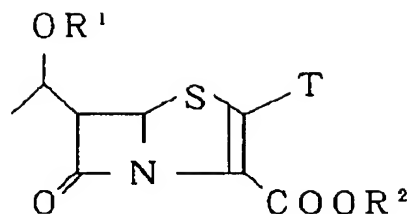


It is the protective group R2 of the carboxyl group of the compound which has (the inside R2 of a formula and T express the same meaning as the above), and a nothing and the compound further obtained according to the request. Manufacturing method of the salt permitted on the penem derivatives which remove, give the reaction which restores a carboxyl group, are made to react with the base permitted on pharmacology if still more nearly required, and are made with those salts, and those pharmacology.

[Claim 6] A general formula [Formula 7]

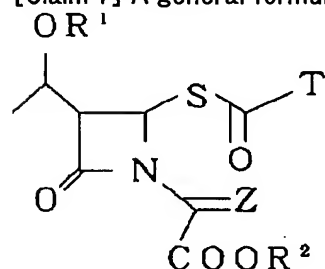


(— as for the inside R1 of a formula, the protective group of an allyl group or a carboxyl group and Z express an aryl group, and T expresses [the protective group of a hydroxyl group, and R2] tetrahydro furil radical, 1, and 4-dioxanil radical or a 5-oxo—oxo—RANIRU radical.) — the Lynn ylide compound which it has — heating — general formula [Formula 8]

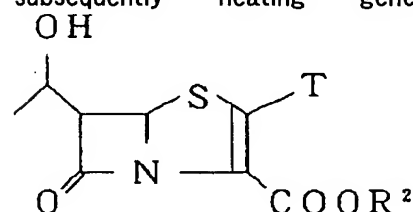


Nothing [which have (the inside R1 of a formula, R2, and T express the same meaning as the above) / the compound and nothing], One sort thru/or two sorts or more of purification means chosen from the group perform optical resolution. necessity --- responding --- a degree --- recrystallization, a column chromatography, or distribution --- thin-layer chromatography -- Subsequently, protective group R1 of a hydroxyl group And manufacturing method of the salt permitted on the optical-activity penem derivatives given in the 5th term of a patent claim characterized by making it react with the base which removes the protective group of a carboxyl group, and is permitted on pharmacology if still more nearly required, or those pharmacology.

[Claim 7] A general formula [Formula 9]



the inside R1 of a formula --- the protective group of a hydroxyl group, and R2 --- the protective group of an allyl group or a carboxyl group --- Z expresses a thoria reel HOSUHONIO radical and T expresses tetrahydro furil radical, 1, and 4-dioxa nil radical or a 5-oxo---oxo-RANIRU radical. protective group R1 of the hydroxyl group of the Lynn ylide compound which it has the recrystallization after removing, a column chromatography, or preparative isolation --- thin-layer chromatography --- one sort thru/or two sorts or more of purification means chosen from the group --- using --- optical resolution --- carrying out --- subsequently --- heating --- general formula [Formula 10]



It is the manufacturing method of the optical-activity penem derivatives given in the 5th term of a patent claim characterized by processing with the compound which has (the inside R2 of a formula and T have the same meaning as the above), and nothing and the base which subsequently removes the protective group of a carboxyl group, and is permitted on pharmacology if still more nearly required, or those salts.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-128267

(43)公開日 平成6年(1994)5月10日

(51)Int.Cl.⁵

C 0 7 D 499/88

// A 6 1 K 31/43

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

ADZ

9360-4C

C 0 7 D 499/ 00

B

Z

審査請求 有 発明の数7(全 47 頁)

(21)出願番号

特願平4-280734

(62)分割の表示

特願平4-272258の分割

(22)出願日

昭和60年(1985)3月9日

(71)出願人 000001904

サントリー株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

(72)発明者 石黒 正路

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(72)発明者 岩田 裕光

大阪府高槻市南平台5-27-7

(72)発明者 中塚 隆

大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号

サントリー株式会社生物医学研究所内

(74)代理人 弁理士 竹内 卓

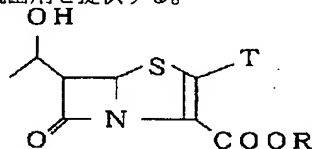
(54)【発明の名称】 ペネム誘導体およびその製造法

(57)【要約】

【目的】 活性の優れた新抗菌剤を提供する。

【構成】 次の式(I)

【化1】

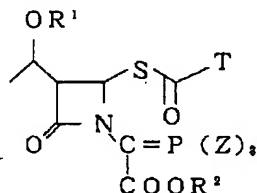


(I)

(式中Rは水素又はアリル基、Tはテトラヒドロピラニル基を表わす)

(式中Rは水素又はアリル基、Tは、テトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサニル基または5-オキソ-オキサニル基を表わす。)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学的許容される塩、およびそれを有効成分とする抗菌剤、ならびに式(II)

【化2】



(II)

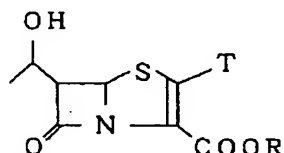
(式中、R¹は水酸基の保護基、R²はアリル基、またはカルボキシ基の保護基、Zはアリール基を表わす)で示される化合物から出発して、数工程を経て式(I)の誘導体またはその塩を製造する方法。

【効果】 式(I)のペネム誘導体またはその塩は強い抗菌活性を示し、かつ毒性も低い。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(式中Rは水素又はアリル基、Tは、テトラヒドロフリル基、1, 4-ジオキサニル基または5-オキソ-オキサニル基を表わす。)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学的許容される塩。

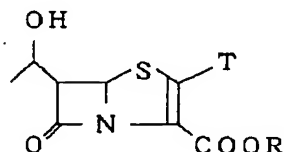
【請求項2】 Rが水素、アリル基、または-COORがナトリウム、カリウムもしくはカルシウム塩の形のカルボキシル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

【請求項3】 光学活性体である特許請求の範囲第1項および第2項記載の化合物。

【請求項4】 ペネム環において6位ヒドロキシエチル基の水酸基のつけ根の炭素がR配位でペネム環において5R, 6Sの立体配置を有する特許請求の範囲第1, 2項及び第3項記載の化合物。

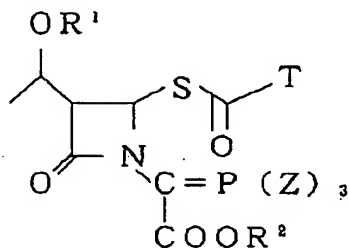
【請求項5】 一般式

【化2】



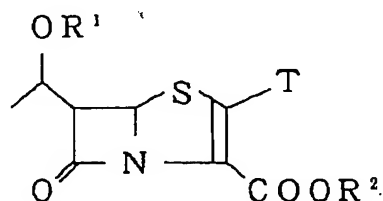
(式中Rは水素又はアリル基、Tは、テトラヒドロフリル基、1, 4-ジオキサニル基または5-オキソ-オキサニル基を表わす。)を有するペネム誘導体または、それらの薬理学的許容される塩を製造するに際し、一般式

【化3】



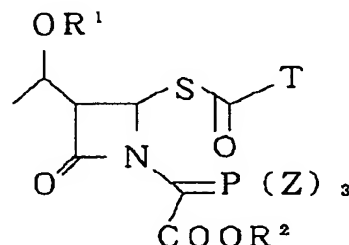
(式中、Tは前記と同一意義を表わし、R¹ は水酸基の保護基、R² はアリル基、又はカルボキシル基の保護基、Zはアリール基を表わす)を有するリン・イリド化合物を加熱して一般式

【化4】



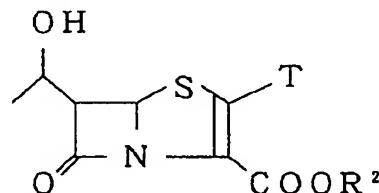
(式中R¹、R² およびTは前記と同一意義を表わす)を有する化合物となし、次いで所望に応じて得られた化合物を水酸基の保護基R¹の除去反応ならびにカルボキシル基の保護基R²を除去して各々水酸基、カルボキシル基を還元する反応に付し、さらに必要ならば薬理学的許容される塩基と反応させてそれらの塩となすか、又は一般式

【化5】



(式中R¹、R²、ZおよびTは前記と同一意義を表わす)を有するリン・イリド化合物の水酸基の保護基R¹を除去し、さらに加熱して一般式

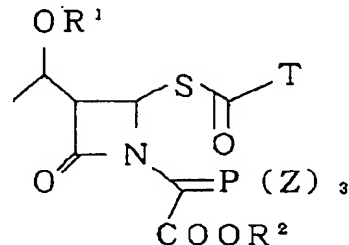
【化6】



(式中R² およびTは前記と同一意義を表わす)を有する化合物となし、さらに所望に応じて得られた化合物のカルボキシル基の保護基R²を除去し、カルボキシル基を還元する反応に付し、さらに必要ならば薬理学的許容される塩基と反応させてそれらの塩となすペネム誘導体およびそれらの薬理学的許容される塩の製造法。

【請求項6】 一般式

【化7】

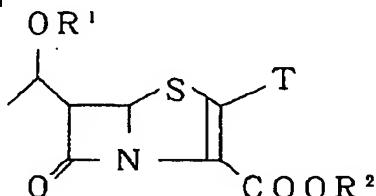


(式中R¹ は水酸基の保護基、R² はアリル基又はカルボキシル基の保護基、Zはアリール基、Tはテトラヒド

3

ロフリル基、1, 4-ジオキサニル基または5-オキソ-オキサニル基を表わす。)を有するリン・イリド化合物を加熱して一般式

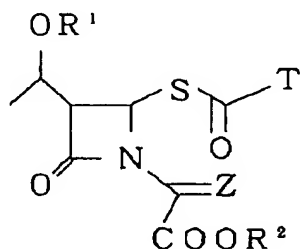
【化8】



(式中R¹, R² およびTは前記と同一意義を表わす)を有する化合物となし、必要に応じて次に再結晶、カラムクロマトグラフィー又は分散薄層クロマトグラフィーなる群から選ばれた1種ないし2種以上の精製手段により光学分割を行ない、次いで水酸基の保護基R¹ およびカルボキシル基の保護基を除去し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と反応させることを特徴とする特許請求の範囲第5項記載の光学活性ペネム誘導体又はこれらの薬理学上許容される塩の製造法。

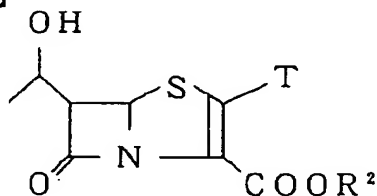
【請求項7】 一般式

【化9】



(式中R¹ は水酸基の保護基、R² はアリル基又はカルボキシル基の保護基、Zはトリアリールホスホニオ基、Tはテトラヒドロフリル基、1, 4-ジオキサニル基または5-オキソ-オキサニル基を表わす。)を有するリン・イリド化合物の水酸基の保護基R¹ を除去したのち再結晶、カラムクロマトグラフィー又は分取薄層クロマトグラフィーなる群から選ばれた1種ないし2種以上の精製手段を用い光学分割し、次いで加熱し一般式

【化10】



(式中R² およびTは前記と同一意義を有する)を有する化合物となし、次いでカルボキシル基の保護基を除去し、さらに必要ならば薬理学上許容される塩基と処理することを特徴とする特許請求の範囲第5項記載の光学活性ペネム誘導体又はこれらの塩の製造法。

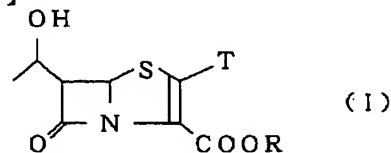
4

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は一般式 (I)

【化11】



10 【0002】 (式中Rは水素又はアリル基、Tはテトラヒドロフリル基、1, 4-ジオキサニル基または5-オキソ-オキサニル基を表わす。)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容される塩に関する。

【0003】本発明に係る前記一般式 (I) を有する化合物は新規化合物であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌等の感染症の治療に対して極めて顕著な効果を有し、医薬品のみならず動物薬として広範囲に使用されう

【0004】

20 【従来の技術】フレミング (Fleming) によるペニシリンの発明と、フローリー (Florey) らによるペニシリンの化学療法剤としての用途を端緒として多種多様の抗生物質が発明され使用されてきたことは周知のことである。抗生物質の分野において今日わが国において最も汎用されている抗生物質はβ-ラクタム類であり、全抗生物質の80%以上を占めている。

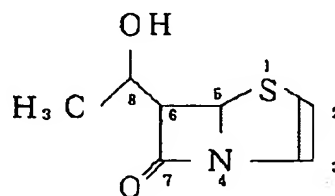
【0005】このようにβ-ラクタム抗生物質が広く使用されている理由は抗菌活性の強さや、抗菌スペクトルの広さの他に安全性が高いこともある。これらβ-ラクタム抗生物質が広く使用されてきたのは、これらが発酵によって得られることもある。

【0006】微生物によって生産されるβ-ラクタム剤にはペニシリン、セファロスポリン、ノカルジシン、クラブラン酸、カルバペネムなどがある。カルバペネム化合物はすでに数多くが放線菌やバクテリアにより生産されているが、ペネム化合物は非天然型β-ラクタムであり、いまだ天然から見い出されていない。

【0007】ペネム骨格は以下に示す構造式のように、

【化12】

40



カルバペネム骨格の1位メチレン基を硫黄原子で置換したもので両者は極めて類似した構造を有する。又ペニシリンのペネム骨格は環内に大きな歪を持ち、一方セファロスポリンのセファム骨格は6員環内の二重結合により安定化が妨げられ細菌の細胞壁合成に関与しているトラ

50

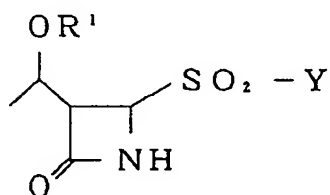
ンスペプチダーゼを反応し、その働きを阻害する。これらのことよりペネム骨格にも強力な活性が期待された。事実1-チアチエナマイシン (S. Ohyaら *Antimicrob. Agents Chemother.*, 21巻, 492頁, 1982年) や Sch 29482 (A. K. Gangulyら *J. Antimicrob. Chemother.*, (Suppl. C) 9巻, 1頁, 1982年) などに強力な活性が見い出されている。

【0008】前述した如く、骨格の類似性などから数多くのペネム誘導体が合成されている。例えば特開昭54-119486, 特開昭54-88291, 特開昭56-25110, 特開昭57-9784などが挙げられる。

【0009】又これらペネム誘導体の合成も数多く報告されている。例えばA. Longoら [*Gazz. Chim. Ital.*, 111巻, 371-77頁, 1981年]、V. M. Girijavallabhanら [*Tetrahedron Letters.*, 22巻, 3485頁, 1981年] などが挙げられる。

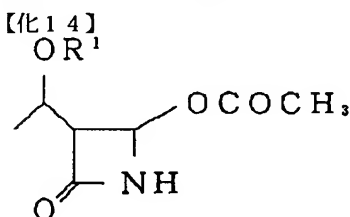
【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは新しい抗生物質を開発することを考えβ-ラクタム抗生物質に照準をあわせた。



(II)

又は



(III)

【化15】

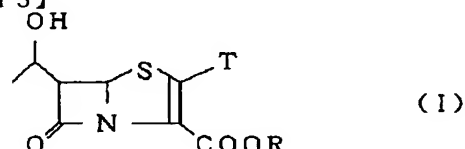
【0011】β-ラクタム抗生物質のなかでもペネム化合物はその生物学的評価が未だ不明な点も多いが一般に化学的に安定であり腎デヒドロペプチダーゼIに対してもカルバペネムより安定である。

【0012】これらの利点を有しさらに広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌に強力な抗菌活性を持ち、その上経口でも使用が可能であるペネム誘導体を見い出すべく研究を行ない本発明を完成させた。又この研究の一部として合成法の改良も種々行ない、より安価にペネム誘導体を合成することもあわせて行なった。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式 (I)

【化13】

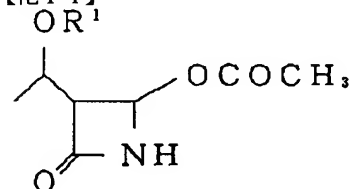


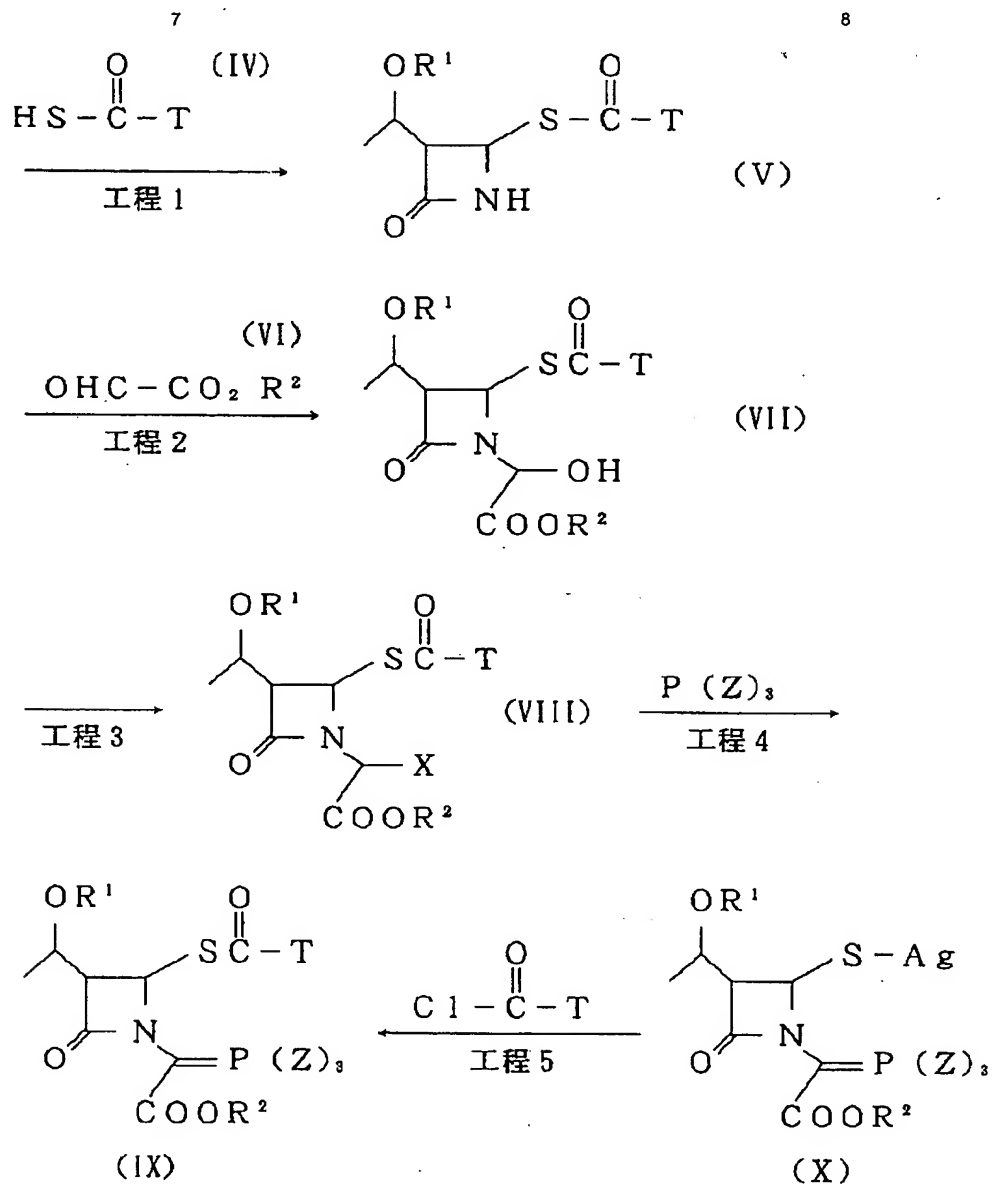
(I)

【0014】(式中Rは水素又はアリル基、Tは、前記と同一意義を有する)を有するペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容される塩およびその製造法である。

【0015】前記一般式 (I) で表わされるペネム誘導体は以下の方法で合成することができる。

【化14】

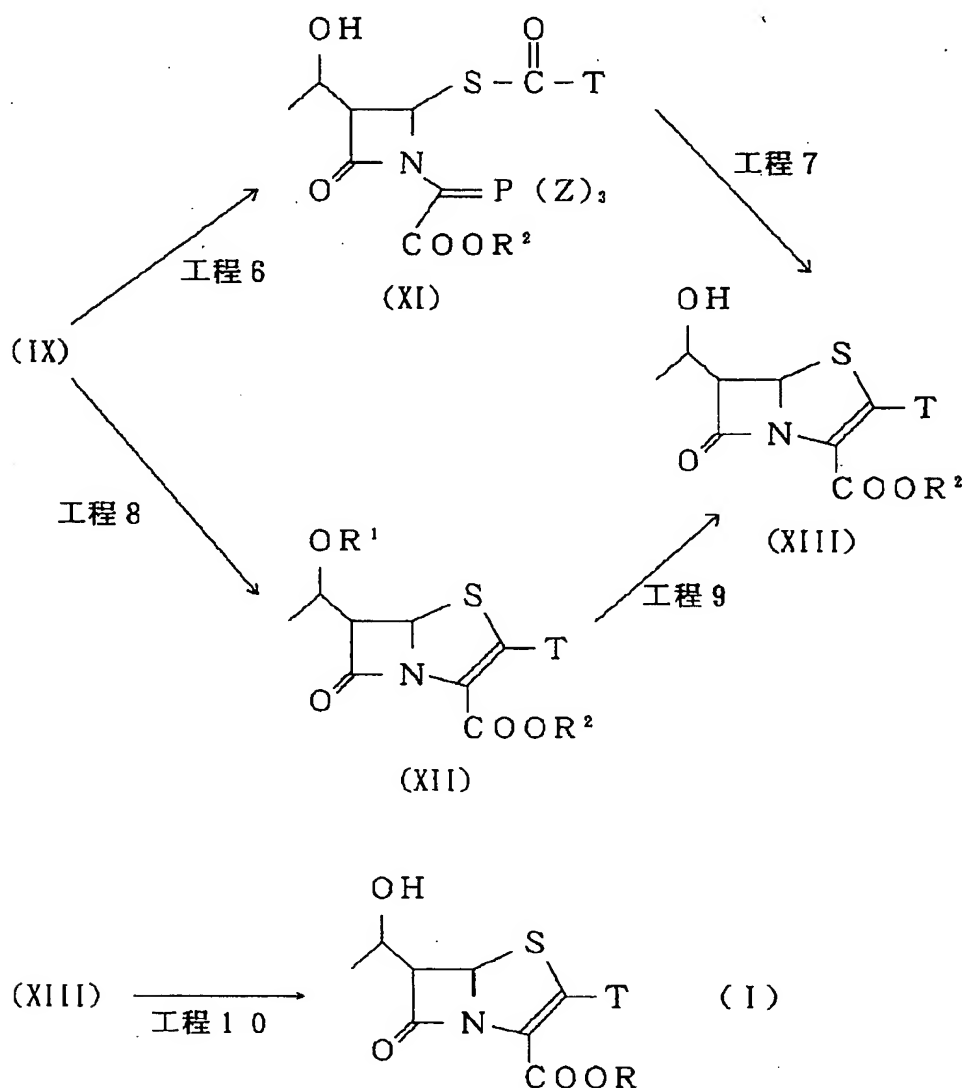




【化16】

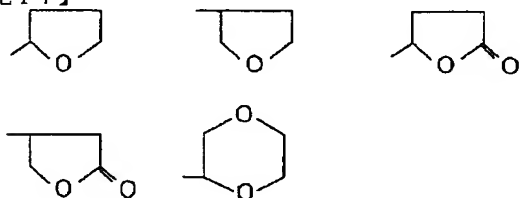
9

10



【0016】(式中R, R¹ およびTは前記と同一意義、R² はカルボキシル基の保護基又はアリル基、Xはハロゲン、Zはアリール基を表す。)基T部分を表す具体的な化合物を例示すると、

【化17】



が挙げられる。

【0017】前記一般式(I)を有する化合物においては不斉炭素原子に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらがすべて平面式で示されているが、これによって本発明の記載の範囲は限定されるものでない。しかしながら、好適にはペネム骨格の5位の炭素原子がR

配位を有し、6位の炭素原子がS配位の化合物を選択することができる。

【0018】6位置換基である1-ヒドロキシエチル基に関してはR配位が好ましく、2位置換基に関してはそのα位炭素がR配位のものが選択される。

【0019】前述の工程を順次説明する。第1工程は一般式(V)を有するチオカルボン酸エステルを得る工程で、一般式(II)又は(III)のアゼチジノン誘導体と、1.5~2当量の一般式(IV)で示されるチオカルボン酸を水とメタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類を溶剤として水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物又はナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドの添加で反応液のpHを8ないし10とすることにより反応は進行する。反応終了後、うすめた鉱酸で中和し、水と混合しな

い有機溶媒を用い抽出し、有機溶媒層を水洗する。乾燥剤で乾燥したのち、有機溶媒を留去することにより目的物(V)は得られる。このようにして得られた目的化合物は精製することなく次の工程に使用されるものもあるが、必要ならばカラムクロマトグラフィー、分取用薄層クロマトグラフィー、再結晶などによりさらに精製することができる。

【0020】第2工程は一般式(VII)で示されるN-ヒドロキシルエステル体を製造する工程で、前記一般式(V)を有する化合物に一般式(VI)で表わされるグリ10 オキシル酸エステルをテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類中で加熱還流することにより目的とする付加物である一般式(VII)の化合物は得られる。本工程の生成物は溶剤を留去することにより得られ、多くの場合精製することなく次の工程に使用されるが、場合によりカラムクロマトグラフィー、再結晶等によって精製することができる。

【0021】第3工程はハロゲン化し一般式(VIII)で表わされる化合物を製造する工程である。本工程の反応を実施するにあたって、一般式(VII)で表わされる化合物を有機溶剤で希釈し塩基存在下塩化チオニル、臭化チオ10 ニルの様なハロゲン化チオニル、オキシ塩化リンのようなオキシハロゲン化リン、五塩化リンで代表されるハロゲン化リンと接触させることによって達成される。本工程において温度は-40℃~0℃が好ましく、反応は数時間以内に終了する。

【0022】又本工程で用いられる塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン又はルチジン等の有機塩基が好ましい。溶剤は本反応に関与しないものであればよいがテトラヒドロフラン、ジオ15 キサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒が好適である。

【0023】本工程の生成物は、反応後、水と混和しない有機溶剤で希釈したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥剤を加え乾燥し、溶剤を留去することにより得られる。本工程の生成物は精製することなく次の工程に使用されるが、再結晶、カラムクロマト20 グラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段を用い精製してもよい。また場合によっては、反応終了後不溶物を濾別し、濾液を濃縮することにより精製することなく次の工程へ用いることもできる。

【0024】第4工程は一般式(IX)で表わされるリン-イリド化合物を製造する工程である。

【0025】本工程の反応を実施するにあたって、反応は前記一般式(VIII)で示される化合物を有機溶剤に混和し塩基存在下トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィンと処理する。反応温度は通常室温~100でよく用いられる塩基としては、トリエチル、ジイソプロ25 ピルエチルアミン、ピリジン、ルチジンなどの有機塩基

が好ましく、溶剤はテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系が好適である。

【0026】反応終了後、目的化合物(IX)は希酸、希アルカリ、水で順次洗浄し、乾燥剤で乾燥したのち濃縮することにより得られる。このようにして得られた目的化合物は、必要ならばカラムクロマトグラフィー、再結晶法、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段により30 精製することができる。

【0027】一方一般式(X)で表わされる公知化合物(特開昭56-25110)と一般式C10C-T(式中、Tは前記と同一意義を表わす)で表わされる酸塩化物を塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶剤中混合することにより一般式(IX)で表わされる目的化合物は得られる。この工程5を実施するにあたって、反応は通常0℃ないし室温が好適で、5時間以内に終了する。反応終了後、不溶物(主に銀塩)を濾過により除き、水で洗い、乾燥剤にて乾燥後濃縮することにより目的化合物(IX)は得られる。

【0028】このようにして得られる目的化合物(IX)は必要ならば工程4で示される精製手段により精製することができる。

【0029】第6工程は一般式(XI)で表わされる化合物を製造する工程である。

【0030】水酸基の保護法は、それぞれの保護基の性質により取り除く方法は異なる。例えばt-ブチルジメチルシリル基などのシリル系保護基を保護基として用いた場合には溶剤で一般式(IX)を有する化合物を希釈し、フッ化テトラブチルアンモニウムを接触させることにより容易に反応は進行する。反応は室温付近でよく、使用する溶剤はジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶剤が好適である。

【0031】反応終了後、混合物を水と混和しない有機溶剤で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥剤にて乾燥した後濃縮することにより目的化合物(XI)は得られる。この化合物(XI)はこのまま次の工程に使用できるが、必要ならばカラムクロマト30 グラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィー等の精製手段により精製することができる。

【0032】第7工程は一般式(XIII)を有するペネム誘導体を製造する工程で、一般式(XI)を有する化合物を溶剤中加熱、閉環反応させる工程である。

【0033】本工程の実施にあたって、反応に使用される溶剤は特に限定はないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系、ジオキサン、ジエトキシエタン等のエーテル系溶剤が好適である。

【0034】反応終了後、本工程の目的化合物(XIII)は、混合物より減圧下で溶剤を留去することによって得40

【Q041】保護基がアラルキル基の場合、反応終了後不溶物を濾過により除き、水および水と混和しない有機溶媒を加え水と有機溶媒層に分配したのち水層を濃縮することにより脱保護された目的化合物は得られる。この目的化合物はさらに必要とあればカラムクロマトグラフィー、再結晶、分取薄層クロマトグラフィー等を用いることにより、さらに精製できる。又アリル基が保護基の場合、反応終了後水及び水と混和しない有機溶剤で希釈したのち炭酸水素カリウムなどの弱アルカリを加え、弱アルカリ溶液とし、その水層を分離、濃縮することによ

$$\text{HS}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}- \quad \text{又は} \quad \text{Cl}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{T}$$

(IV) (IV')

$$\text{HS}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{T} \quad \text{又は} \quad \text{Cl}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{T}$$

(IV) (IV')

【００４８】この本発明化合物は新規な化合物であり、その上強い抗菌活性を示す。このことは本発明者らが別途合成した化合物との試験管内における抗菌力との比較からも明らかである。この比較のために合成した化合物は新規および既知の化合物であり、これらは特開昭５６－２５１１０号および特開昭５４－８８２９１号に記述されている。

【0049】本発明の化合物は標準的な試験管内の希釈試験法で試験することにより測定され得る抗菌活性を有している。このような標準微生物学的方法を使用してスタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ミクロコッカス・ルテウス (*Micrococcus luteus*) などのグラム陽性菌、エッセリヒア・コリ (*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニア (*Klebsiella pneumoniae*)、セラチア・マルセッセン (*Serratia marcescens*)、プロテウス・モルガニー (*Proteus morgani*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、アルカリゲネス・フェカリス (*Alcaligenes faecalis*)、などのグラム陰性菌、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) 又嫌気性菌としてバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、フソバクテリウム・バリウム (*Fusobacterium varium*) に対して0.025~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の試験量で活性を示すことが見い出された。

【0050】本発明化合物は一般的なペネム誘導体と同じように生体内の毒性値 (LD_{50}) はあまり高くなく、抗菌剤として経口投与、非経口投与および外用投与のために通常の方法で処方される。

【0051】本発明ペネム誘導体の投与量は多くの要因に依存しているが、代表的な一日あたりの投与量は標準の大人に対して50mg~5gであり、好ましくは分割投与で100mg~4gである。一般的に、その投与は

カプセル剤

番号	成分	mg/カプセル	mg/カプセル
1	活性成分	250	100
2	トウモロコシデンブ	20	10
3	ステアリン酸マグネシウム	5	2

全量 275 112

【0058】(製造方法) 番号1および2の成分を適当な混合機でまぜ、番号3の成分を加えさらに混合した。その混合物をカプセル封入機を使用して充填した。

【0059】製剤実施例2

錠剤

番号	成分	mg/錠
1	活性成分	250
2	乳糖	55
3	トウモロコシデンブ	40
4	ステアリン酸マグネシウム	5

全量 350

【0060】(製造方法) 番号1~3の成分を適当な混合機で混合した。番号4の成分を加えて数分間混合し

適量の活性成分と適当な生理学的に許容される担体または希釈剤とを含む投与単位で投与されるであろう。

【0052】経口投与のためには錠剤またはカプセル剤を用いることができ、これらは活性成分と共に希釈剤、例えば乳糖、グルコース、シュクロース、マンニトール、ソルビトールおよびセルロースと滑剤、例えばタルク、ステアリン酸もしくはその塩を含み、錠剤はさらに、結合剤、例えば珪酸マグネシウム、澱粉などを含有してもよい。非経口投与、すなわち筋肉内投与、皮下投与に適するには等張水性溶液又は懸濁液が適当である。

【0053】本発明の化合物は人間用のみならず、動物用にも用いられる。

【0054】本発明の化合物の合成において使用される保護基は β -ラクタムの技術分野で通常使用される保護基のどれでもよい。適当な水酸基の保護基は t -ブチルジメチルシリル基、 t -ブトキシカルボニル基、 p -ニトロベンジルオキシカルボニル基および2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基などが挙げられる。

【0055】カルボキシル基の保護基としてはアリル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、 t -ブチル基、 p -ニトロベンジル基などであり、アリル基が好ましい。

【0056】次の製剤実施例において、活性成分は、たとえば、(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩または等量の他の本発明化合物のいずれであってもよい。

【0057】製剤実施例1

た。この混合物を適当な錠剤成形機で所定の大きさおよび重さに圧縮した。

【0061】製剤実施例3

40 注射用剤

成分	1 アンプル中の量		
活性成分	1.0 g	0.5 g	0.25 g

【0062】製造方法

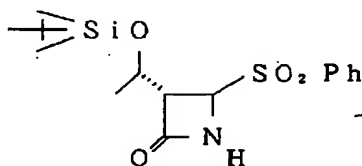
活性成分の無菌水溶液を20ml, 10mlまたは5mlのアンプル中に活性成分が1.0g, 0.5g又は0.25gとなるように充填、密封した。

【0063】参考例1

(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R及び1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R及び1' S, 2' ' R, 3 R, 4 S及び1' S, 2' ' S, 3 R, 4 S) - 3 - (1' - ter

17

t-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 -
(2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチ
ジノン (2)



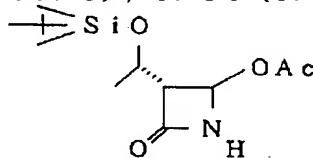
(1)

【0065】(1' R, 3 R, 4 R及び1' S, 3 R, 4 S) - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - フェニルスルホニル - 2 - アゼチジノン (1) (1.953 g, 5.29ミリモル) をアセトン (40 ml) に溶解し、水 (14 ml) を加えた。この混合物にテトラヒドロフラン - 2 - チオカルボン酸 (1.28 g, 9.68ミリモル) を加え、攪拌下0℃にて1 N NaOHを滴下しpH 11.0とした。次い

IR_{max} (cm⁻¹) : 3270 (アミドNH), 1782 (ラクタム

C=O), 1702 (チオエステルC=O)

【0067】NMRδ (CDCl₃) : 1.20 (1.5H, d), 1.21 (1.5H, d), 1.87 - 2.36 (4H, m), 3.14 - 3.24 (1H, m), 3.92 - 4.20 (2H, m), 4.20 - 4.33 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J=5 Hz, 5Hz), 5.19 (0.5H, d, J=2.3 Hz), 5.23 (0.5H, d, J=2.6 Hz), 6.28 (0.5H, br. s), 0.30 (0.5



(3)

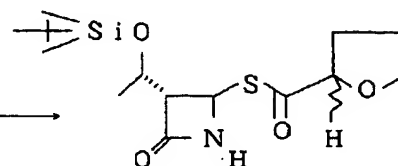
【0070】(1' R, 3 S, 4 R) - 4 - アセトキシ - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - アゼチジノン (3) (2.26 g, 7.9ミリモル) をテトラヒドロフラン (170 ml) 及び水 (60 ml) の混合物に、テトラヒドロフラン - 2 - チオカルボン酸 (2.09 g, 15.8ミリモル; 2 R / 2 S = 1 / 1 の混合物) を加えた。この混合物に攪拌下、1 N水酸化ナトリウムを滴下し、pH 7.3とした。15分攪拌し、さらにテトラヒドロフラン - 2 - チオカルボン酸 (0.32 g, 2.4ミリモル) を加え、1 N水酸化ナトリウムにてpH 8.0とした。

【0071】混合物に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml) にて3回抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られ

18

【0064】

【化20】



(2)

で1 N HClにてpH 7.0とした後混合物をクロロホルムにて抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル70 g, ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) にて精製し、標記化合物 (2) を無色油状物として1.139 g (60%) 得た。

【0066】

【数1】

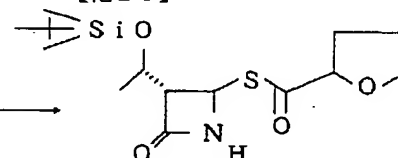
H, br. s)

【0068】参考例2

(1' R, 2' R, 3 S, 4 R及び1' R, 2' S, 3 S, 4 R) - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (4)

【0069】

【化21】



(4)

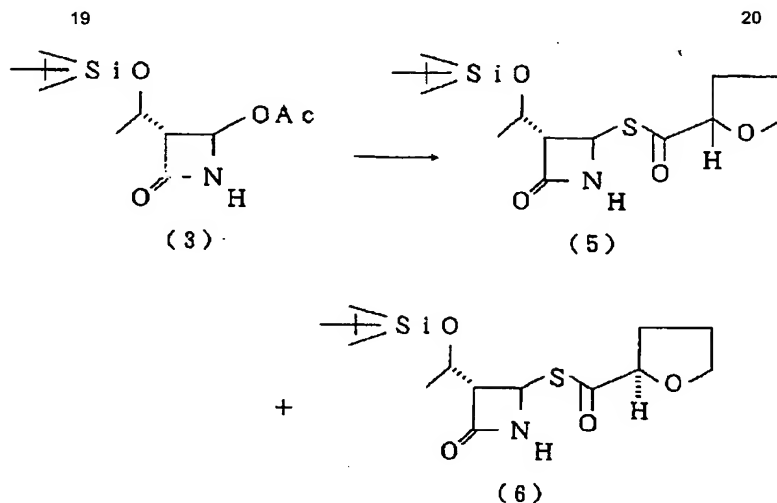
た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (4) を無色油状物として2.34 g (82%) 得た。

【0072】参考例3

(1' R, 2' R, 3 S, 4 R) - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (5) 及び (1' R, 2' R, 3 S, 4 R) - 3 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' - テトラヒドロフラノイル) - 2 - アゼチジノン (6)

【0073】(A)

【化22】



【0074】(1' R, 3 S, 4 R) - 4-アセトキシ-3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2-アゼチジノン (3) (3.28 g, 11.4ミリモル) をテトラヒドロフラン (170 ml) 及び水 (60 ml) の混合物に、テトラヒドロフラン-2-チオカルボン酸 (1.51 g, 14.7ミリモル; 分割により得られた 2R/2S=3/1 の混合物) を加えた。この混合物を実施例 2 と同様に処理し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル

600 g, 4% 酢酸エチル-クロロホルム) にて注意深く分離し、第一分画を濃縮し (1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R) - 3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-(2' ' -テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (5) を無色固型物として 1.09 g 得た。

【0075】

【数2】

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}$ (cm^{-1}) : 3310 (NH), 1770 (ラクタム C=O),
1688 (チオエステル C=O)

【0076】NMR δ (CDCl_3) : 0.08 (6 H, S), 0.88 (9H, S), 1.19 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.86-2.37 (4H, m), 3.17 (1H, d, d), 3.91-4.12 (2H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.48 (1H, d, d, $J=5\text{Hz}$, 5Hz), 5.23 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.34 (1H, br. S)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{film}}$ (cm^{-1}) : 3310 (NH), 1778 (ラクタム C=O),
1688 (チオエステル C=O)

【0077】第2分画を濃縮し (1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R) - 3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-(2' ' -テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (6) を無色油状物として 2.26 g 得た。

【0078】

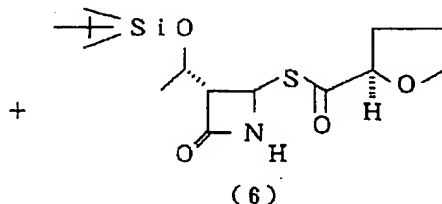
【数3】

【0079】NMR δ (CDCl_3) : 0.08 (6 H, S), 0.88 (9H, S), 1.21 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.83-2.38 (4H, m), 3.18 (1H, d, d), 3.90-4.18 (2 H, m), 4.20-4.33 (1H, m), 4.48

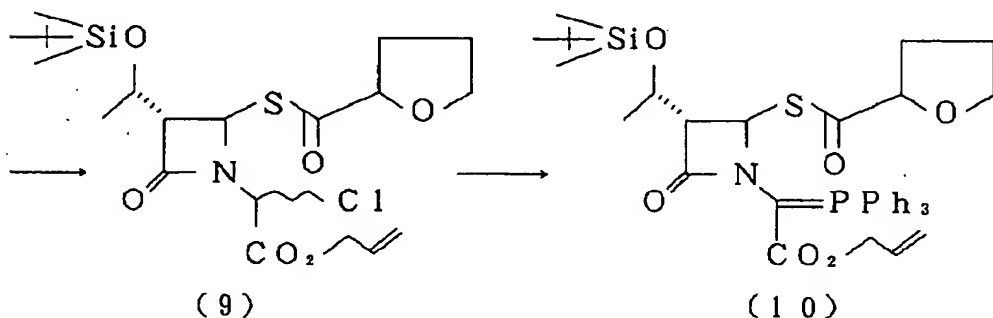
(1H, d, d, $J=5\text{Hz}$, 5Hz), 5.19 (1 H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.40 (1H, br. S)

【0080】(B)

【化23】



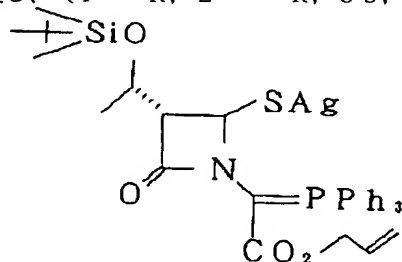
【化2 4】



【0084】(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R及び1' 50 R, 2' ' S, 3 S, 4 R及び1' S, 2' ' R, 3

R, 4S及び1' S, 2' S, 3R, 4S) - 3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-(2'-テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (2) (1.225g, 3.41ミリモル) とグリオキシル酸アリルエステル (0.540g, 4.09ミリモル) をベンゼン (100ml) に溶解し、25時間加熱還流した。共沸される水はモレキュラーシーブス4Aを通し除去した。減圧下ベンゼンを留去し、得られたアルコール化合物 (8) は精製することなく用いた。

【0085】粗アルコール化合物 (8) (1.61g) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、2, 6-ルチジン (0.48ml) を加えた。-10℃にて攪拌し、この混合物に塩化チオニル (0.25ml) を加えた。20分後混合物を氷水 (50ml) に移し、これをクロロホルムにて3回抽出した。クロロホルム層は水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物はフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル35g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3) にて精製し、(1' R, 2' R, 3S, 4R



(11)

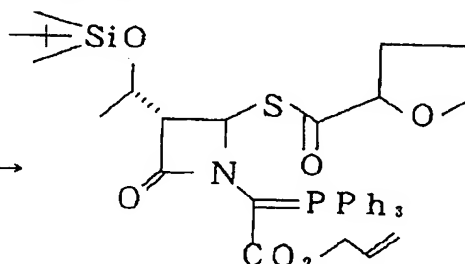
【0088】(1' R, 3S, 4R及び1' S, 3R, 4S) - 1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-銀チオ-2-アゼチジノン (11) (0.614g) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、0℃にて塩化メチレン (1ml) に溶解した2-テトラヒドロフランカルボン酸クロリド (0.117g) を加えた。0℃にて15分攪拌し、室温にて15分攪拌した。不溶物を口別し、口液を飽和炭酸水素ナトリウム、水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて

及び1' R, 2' R, 3S, 4R及び1' S, 2' S, 3R, 4S) - 1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-クロロメチル) - 3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-(2'-テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (9) を淡黄色油状物として1.242g (74%) 得た。

【0086】クロル化合物 (9) (1.242g, 2.52ミリモル), トリフェニルホスフィン (1.322g, 5.04ミリモル) 及び2, 6-ルチジン (0.324g, 3.02ミリモル) の混合物をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、55-60℃にて75時間攪拌した。不溶物を口別し、口液を酢酸エチルにて希釈し、水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル80g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:2) にて精製し、標記化合物 (10) を無色油状物として0.854g (47%) 得た。

【0087】(B)

【化25】



(10)

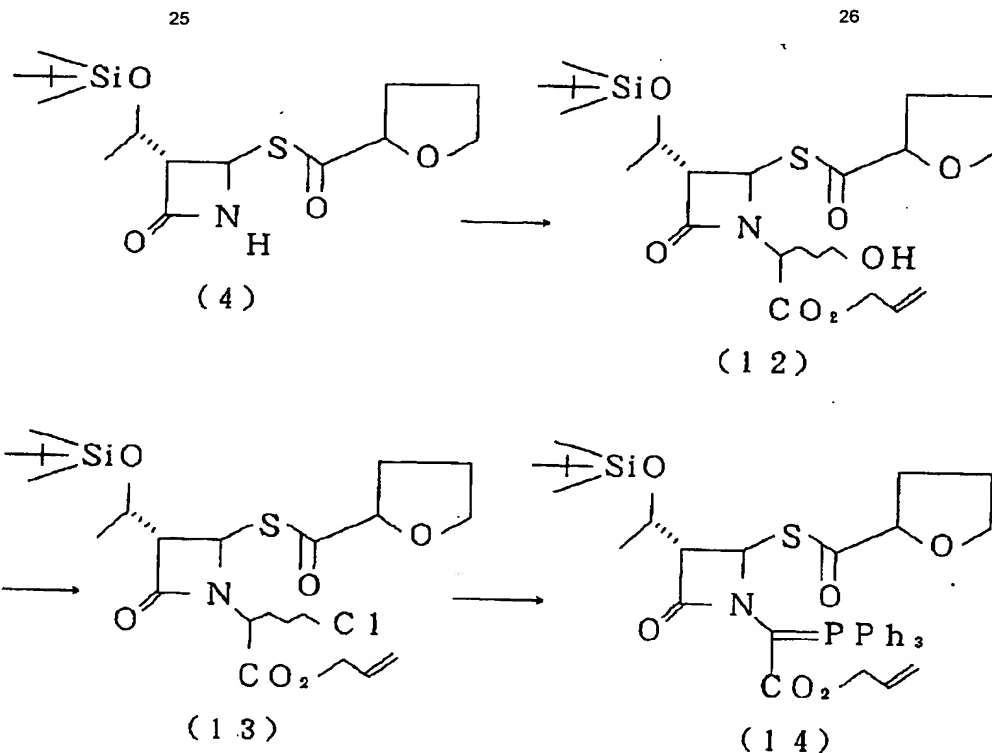
精製し、標記化合物 (10) を無色油状物として0.295g (71%) 得た。

【0089】参考例5

(1' R, 2' R, 3S, 4R及び1' R, 2' S, 3S, 4R) - 1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4-(2'-テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (14)

【0090】

【化26】



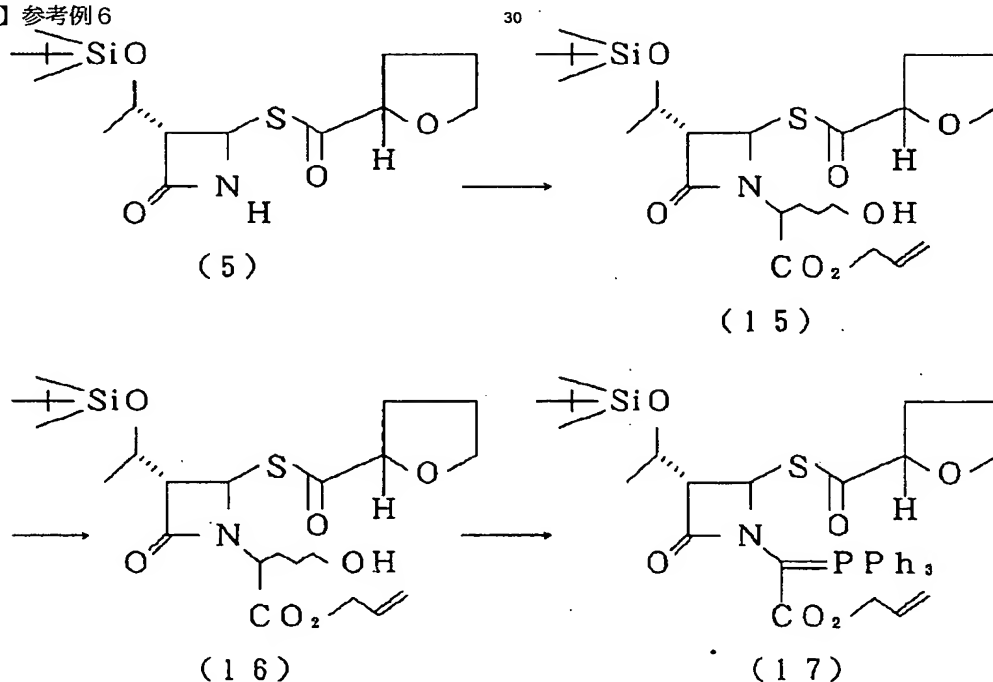
【0091】(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R及び1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R) - 3 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (4) (2.44 g, 6.79ミリモル) を参考例3 - (A) と同様に処理し、標記化合物 (14) を無色アモルファスとして1.21 g (30%) 得た。

【0092】参考例6

(1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル-2' - トリフェニルホスホニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (17)

【0093】

【化27】

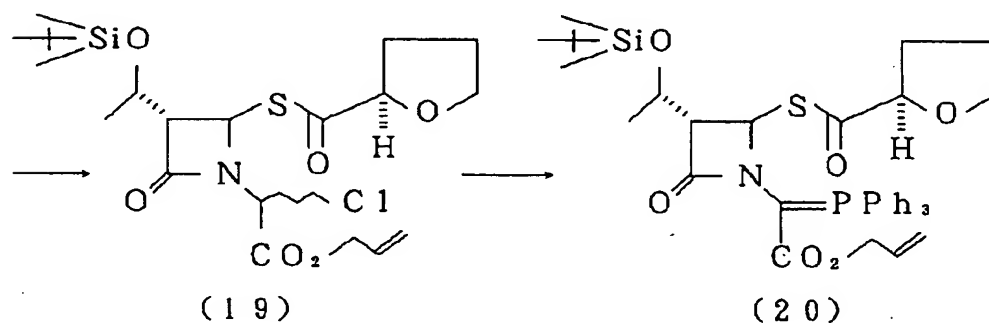
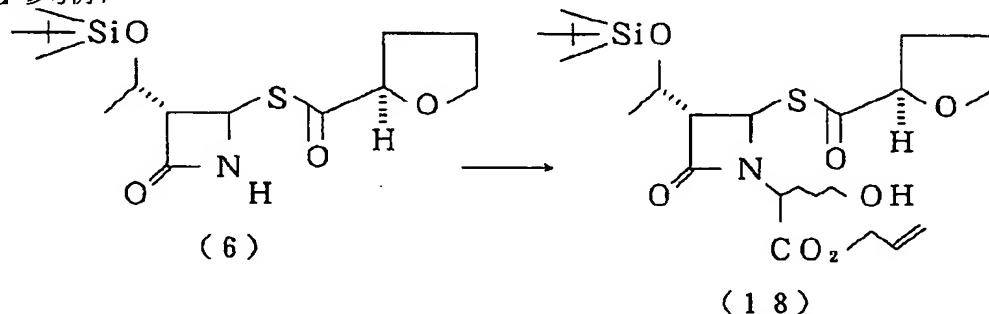


27

28

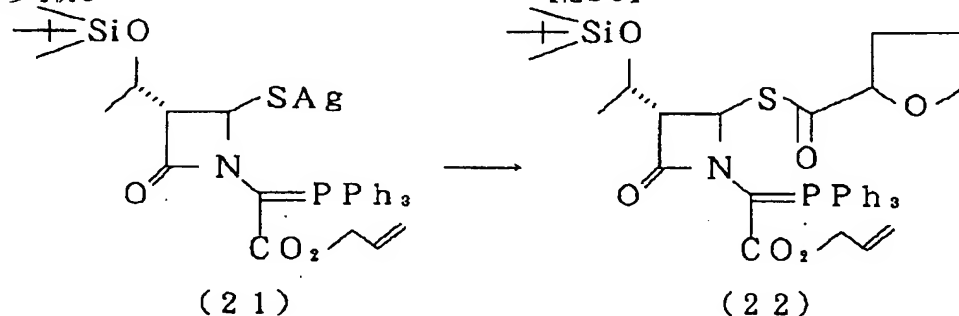
【0094】(1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R) - 3 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' - テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (5) (1. 03 g, 3. 03ミリモル) を参考例3 - (A) と同様に処理し、標記化合物 (17) を無色アモルファスとして0. 39 g (18 %) 得た。

【0095】参考例7



【0097】(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R) - 3 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' - テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (6) (4. 96 g, 13. 79ミリモル) を参考例3 - (A) と同様に処理し、標記化合物 (20) を無色アモルファスとして1. 62 g (36 %) 得た。

【0098】参考例8



【0100】(1' ' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル-2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ-2-アゼチジ

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル-2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (20)

【0096】

【化28】

30

(1' ' R, 3' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' R, 3' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル-2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (3' ' ' - テトラヒドロフランイルチオ) - 2-アゼチジノン (22)

【0099】

【化29】

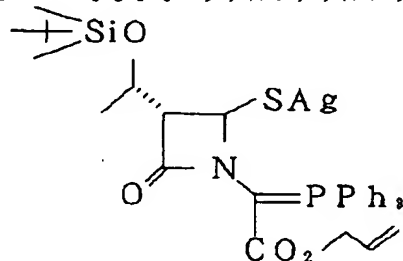
ノン (2) (1. 88 g) と3-テトラヒドロフランカルボン酸クロリド (0. 404 g) とを参考例3 - (B) と同様に処理し、標記化合物 (22) を無色アモルファスとして1. 048 g (73 %) 得た。

29

30

【0101】参考例9

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) -1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3-(1' ' -tert-ブチルジメチルシリル

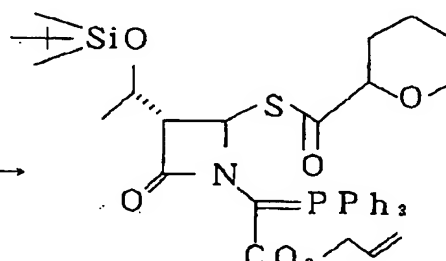


(21)

オキシエチル) -4-(2' ' ' -テトラヒドロピランイルチオ) -2-アゼチジノン (23)

【0102】

【化30】



(23)

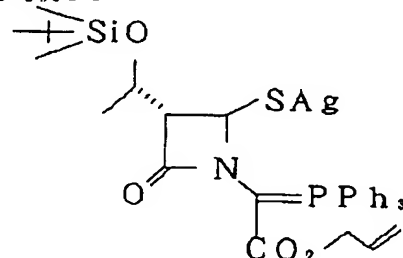
【0103】(1' ' R, 3 S, 4 R) -1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-銀チオ-2-アゼチジ

ノン (21) (1.88 g) と2-テトラヒドロピランカルボン酸クロリド (0.385 g) とを参考例3-

(B) と同様に処理し、標記化合物 (23) を淡黄色ア

モルファスとして1.033 g (70.6%) 得た。

【0104】参考例10



(21)

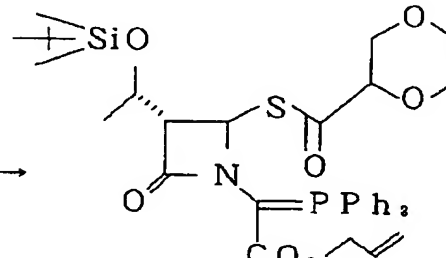
(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) -1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3-(1' ' -tert-ブチルジメチルシリル

オキシエチル) -4-(2' ' -パラジオキサノイルチ

オ) -2-アゼチジノン (24)

【0105】

【化31】



(24)

【0106】(1' ' R, 3 S, 4 R) -1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3-(1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4-銀チオ-2-アゼチ

ジノン (21) (1.88 g) と2-パラジオキサノカルボン酸クロリド (0.389 g) とを参考例3-

(B) と同様に処理し、標記化合物 (24) を淡黄色油

状物として1.007 g (68.6%) 得た。

【0107】参考例11

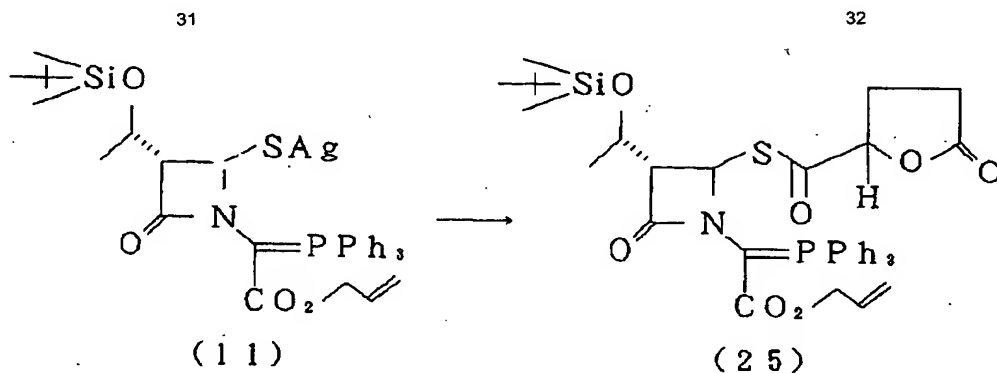
(1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 R, 4 S) -1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3-[1' ' -tert-ブチルジメチルシリル

オキシエチル) -4-(2' ' - (5' ' ' -オキソ)

オキシラノイルチオ) -2-アゼチジノン (25)

【0108】

【化32】



10

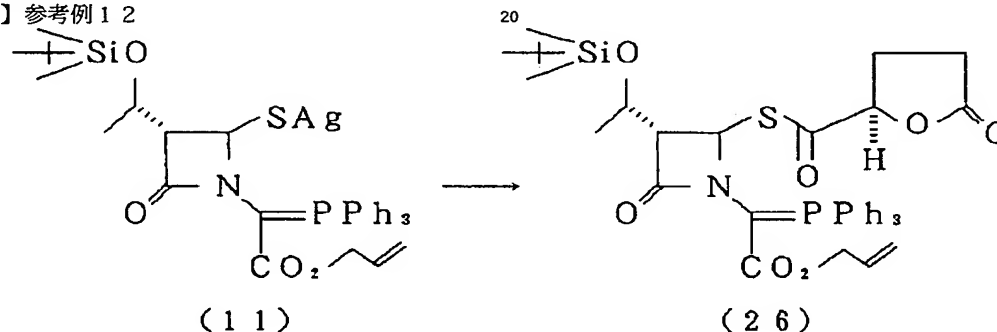
【0109】(1' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン (11) (0.363 g) と (2 S) - 2 - (5 - オキソ) オキサニルカルボン酸クロリドとを参考例 3 - (B) と同様に処理し、標記化合物 (25) を 0.25 g 得た。

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - [2' ' ' - (5' ' ' - オキソ) オキサノイルチオ] - 2 - アゼチジノン (26)

【0111】

【化33】

【0110】参考例 12



30

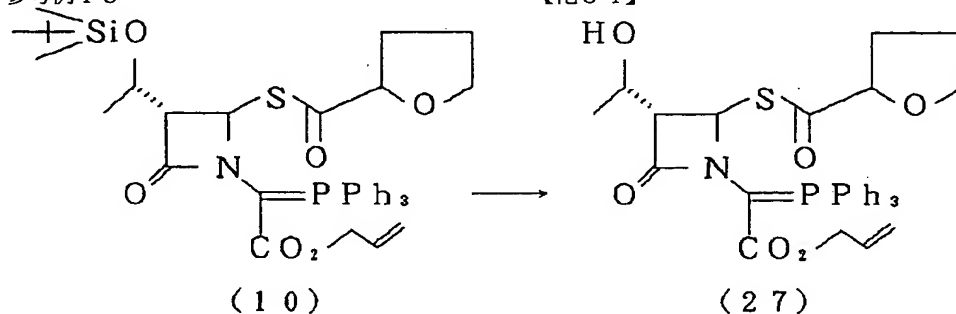
【0112】(1' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert - ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - 銀チオ - 2 - アゼチジノン (11) (0.363 g) と (2 R) - 2 - (5 - オキソ) オキサニルカルボン酸クロリドとを参考例 3 - (B) と同様に処理し、標記化合物 (26) を 0.162 g 得た。

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R及び1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - ヒドロキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (27)

【0114】

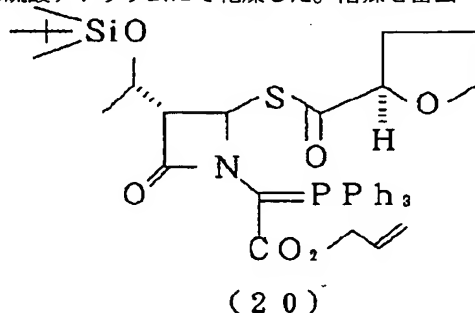
【化34】

【0113】参考例 13

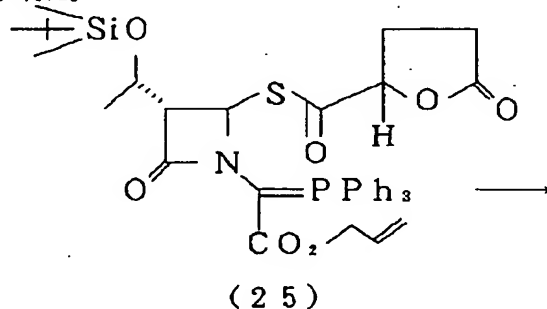


【0115】(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び 50 1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R及び1' ' S,

2' ' ' R, 3 R, 4 S及び1' ' ' S, 2' ' ' S, 3 R, 4 S) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' ' テトラヒドロフラノイルチオ) - 2-アゼチジノン (10) (0.295 g, 0.41ミリモル) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、酢酸 (206 ml) とテトラヒドロフラン (1 ml) の混合物を加えた。次いでテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液、1.23 m 10



【0118】 (1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2-アゼチジノン (20) (1.40 g, 1.95ミリモル) と酢酸 (0.98 ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド 30 (テトラヒドロフラン中1M溶液、5.9 ml) を参考例13と同様に操作し、標記化合物 (28) を1.03 g (87%) 得た。



【0121】 (1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び1' ' S, 2' ' ' R, 3 R, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - [2' ' ' - (5' ' ' - オキソ) オキソラノイルチオ] - 2-アゼチジノン (25) (0.25 g, 0.34ミリモル)、 50

し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル10 g, 酢酸エチル:ヘキサン=2:1~酢酸エチル:ヘキサン=1:2) にて精製し、標記化合物 (27) を0.12 g (48%) 得た。

【0116】参考例14

(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - ヒドロキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2-アゼチジノン (28)

【0117】

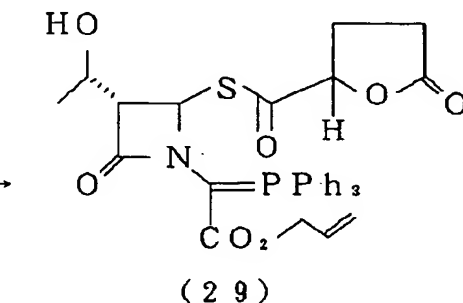
【化35】

【0119】参考例15

(1' ' R, 2' ' ' S, 3 R, 4 S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル - 2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' ' - ヒドロキシエチル) - 4 - [2' ' ' - (5' ' ' - オキソ) オキソラノイルチオ] - 2-アゼチジノン (29)

【0120】

【化36】



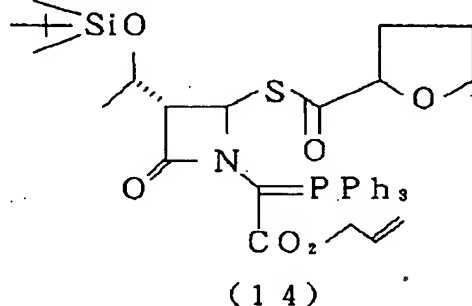
酢酸 (0.2 ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液、0.9 ml) を参考例13と同様に操作し、標記化合物 (29) 0.060 gを得た。

【0122】実施例1

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2-

35

(2' '-テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (30) 及び (1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2- (2' '-テトラヒドロフ

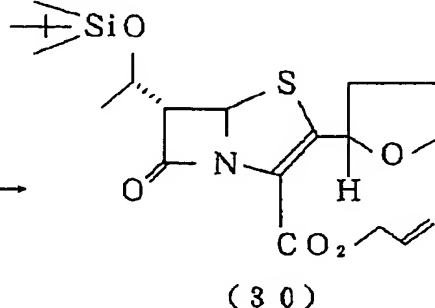


36

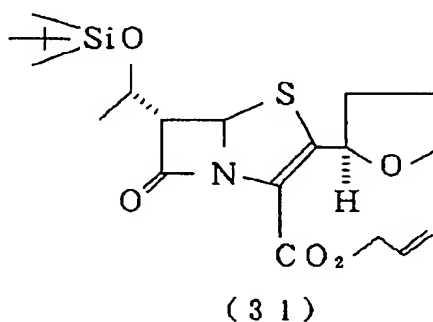
ラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (31)

【0123】

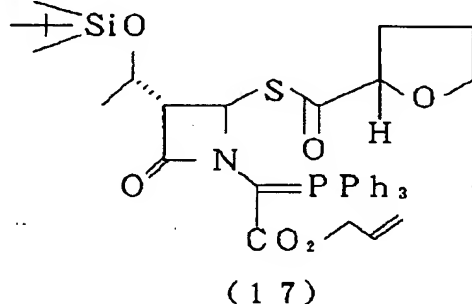
【化37】



+



【0124】 (1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4- (2' ' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) -2-アゼチジノン (14) (1. 21 g, 1. 69ミリモル) とトルエン (120ml) の混合物を16時間還流し、冷後溶媒を留去した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル90 g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:15) にて注



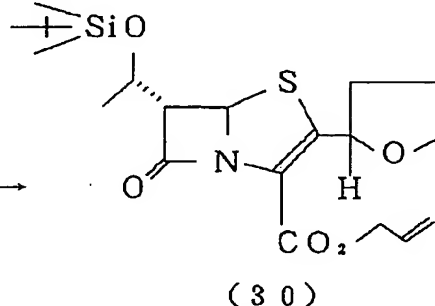
意深く精製し、標題化合物 (30) を0. 247 g (3%) 得た。また標題化合物 (31) を0. 312 g (42%) 得た。

【0125】 実施例2

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2- (2' '-テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (30)

【0126】

【化38】



【0127】 (1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -4- (2' ' ' -テトラヒドロフラノイルチオ) -2-アゼチジノン (17) (0. 394 g, 0. 55モル) とトルエン (40ml) の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物 (30) を0. 176 g (73%) 得た。

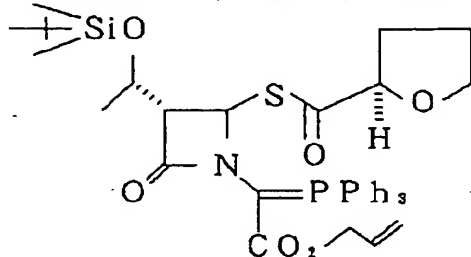
チジノン (17) (0. 394 g, 0. 55モル) とトルエン (40ml) の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物 (30) を0. 176 g (73%) 得た。

【0128】 実施例3

37

38

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボ

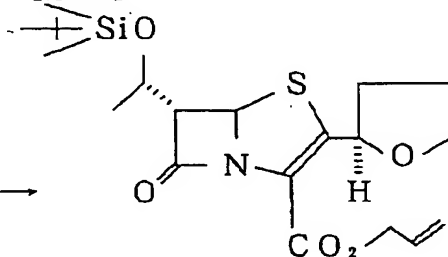


(20)

ン酸アリルエステル (31)

【0129】

【化39】



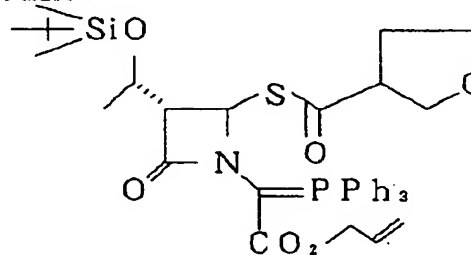
(31)

【0130】 (1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル-2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) - 3 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (2' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (20) (2.04 g, 2.84ミリモル) とトルエン (200ml) の混合物を実施例1と同様に操

作し、標題化合物 (31) を1.12 g (89.8%)

得た。

【0131】 実施例4

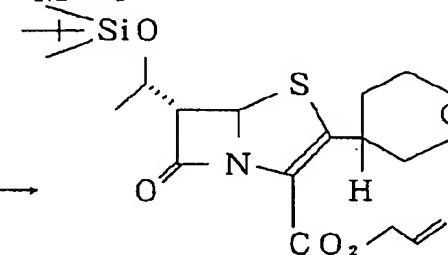


(22)

(1' R, 3' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (32) 及び (1' R, 3' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (33)

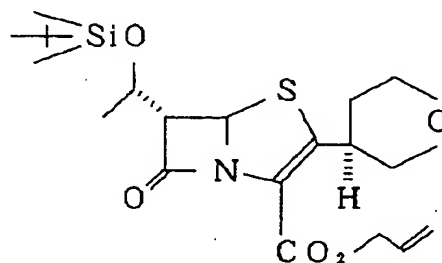
【0132】

【化40】



(32)

+



(33)

【0133】 (1' ' R, 3' ' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' ' R, 3' ' ' S, 3 S, 4 R) - 1 - (1' - アリルオキシカルボニル-2' - トリフェニルホスホラニリデンメチル) 3 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 4 - (3' ' ' - テトラヒドロフラノイルチオ) - 2 - アゼチジノン (22) (1.048 g, 1.46ミリモル) とトルエン (100ml)

の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物 (32) を0.329 g (50%)、及び標題化合物 (33) を0.286 g (46%) 得た。

【0134】 参考例16

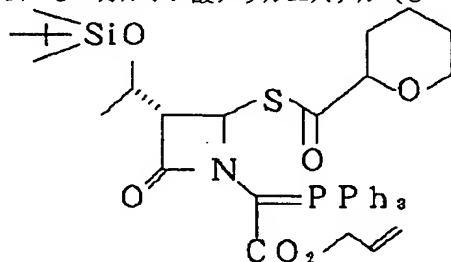
(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム-3-カルボ

50

39

40

ン酸アリルエステル (34) 及び (1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2- (2' ' -テトラヒドロピラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (3

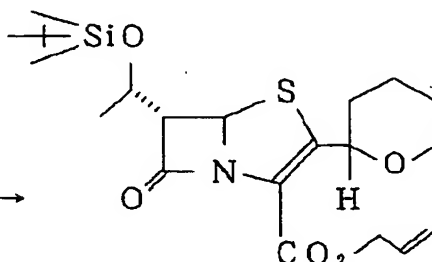


(23)

5)

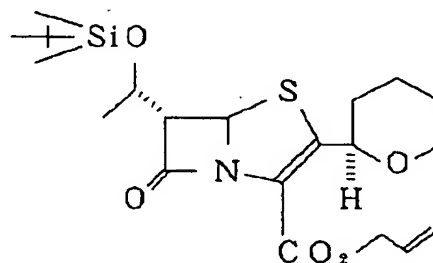
【0135】

【化41】



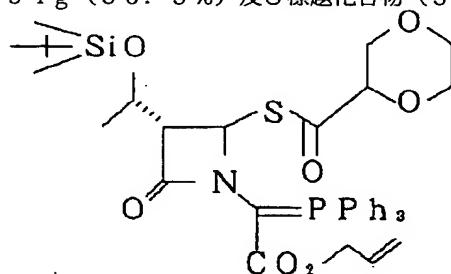
(34)

+



(35)

【0136】 (1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び 1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -4- (2' ' -テトラヒドロピラノイルチオ) -3- (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-アゼチジノン (23) (1. 033 g, 1. 41ミリモル) とトルエン (70ml) の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物 (3



(24)

5) を0. 189 g (29. 5%) 得た。

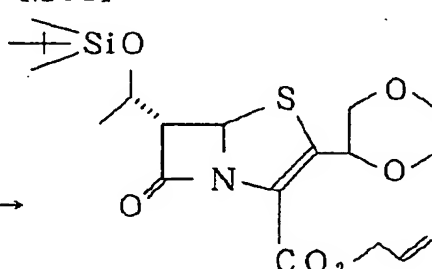
【0137】 実施例5

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S及び1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2- (2' ' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (3

6)

【0138】

【化42】



(36)

【0139】 (1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R及び 1' ' R, 2' ' ' S, 3 S, 4 R) -1- (1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -4- (2' ' -パラジオキサノイルチオ) -3- (1' ' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-アゼチジノン (24) (1. 00

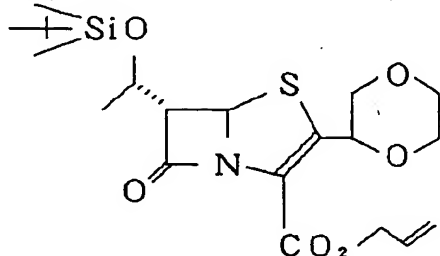
7 g, 1. 37ミリモル) とトルエン (70ml) の混合物を実施例1と同様に操作し標題化合物 (36) を 0. 496 g (79. 5%) 得た。

【0140】 実施例6

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-

41

(2' '-パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸
 アリルエステル (37) 及び (1' R, 2' ' R, 5
 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシ
 リルオキシエチル) -2- (2' '-パラジオキサニ



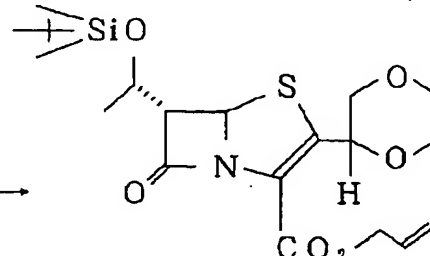
(36)



ル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (38)

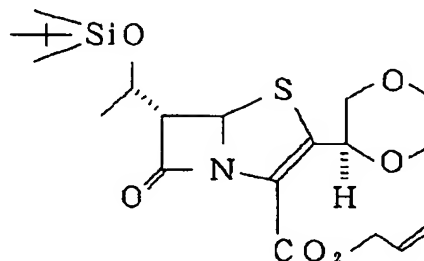
【0141】

【化43】



(37)

+



(38)

【0142】実施例5で得られた異性体混合物 (1'
 R, 2' ' S, 5R, 6 S及び1' R, 2' ' R, 5
 R, 6 S) -6- (1' -tert-ブチルジメチルシ
 リルオキシエチル) -2- (2' '-パラジオキサニ
 ル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (36)

(0.333 g) をメルク社製 PLC13895 (クロ
 ロホルムにて5回展開) を用いて分類し、標題化合物
 (37) を0.1647 g (49.5%)、及び標題化
 合物 (38) を0.1544 g (46.4%) 得た。

【0143】実施例7

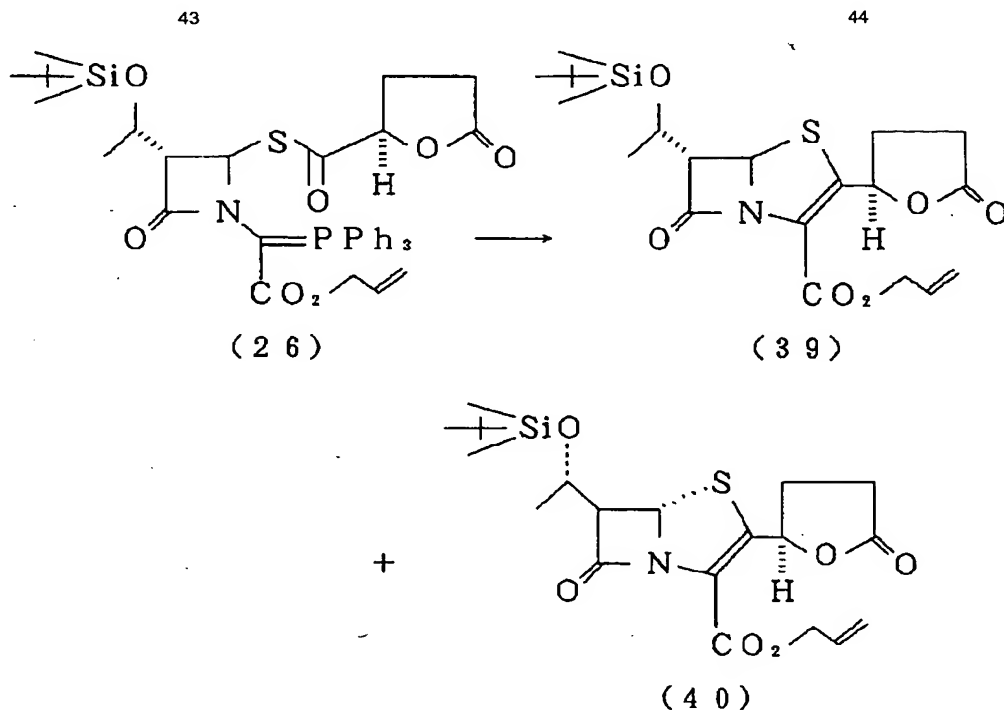
(1' R, 2' ' R, 5R, 6 S) -1- (1' -te
 rt-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-
 [2' '-(5' '-オキソ) オキサニル] ペネム-
 3-カルボン酸アリルエステル (39) 及び (1' S,
 2' ' R, 5 S, 6 R) -6- (1' -tert-ブチ
 ルジメチルシリルオキシエチル) -2- [2' '-
 (5' '-オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボ
 ン酸アリルエステル (40)

【0144】

【化44】

40

50



【0145】(1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R及び
1' ' S, 2' ' R, 3 R, 4 S) -1-(1'-ア
リルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニ
リデンメチル)-3-(1'-tert-ブチルジメ
チルシリルオキシエチル)-4-[2' ' -
(5' ' -オキソ) オキサノイルチオ]-2-アゼ
チジノン(26)(0.162g, 0.22ミリモル)
とトルエン(50ml)の混合物を実施例1と同様に操

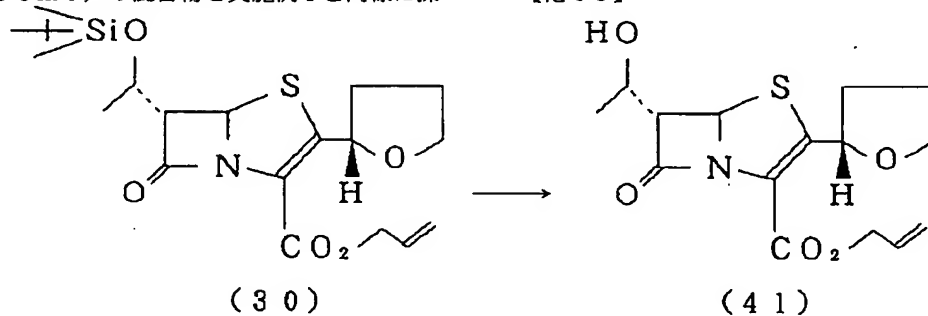
作し、標題化合物(39)を23mg(23%)及び標
題化合物(40)を30mg(30%)得た。

【0146】実施例8

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S)-6-(1'-ヒド
ロキシエチル)-2-(2' ' -テトラヒドロフラニ
ル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(41)

【0147】

【化45】



【0148】(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S)-6-
(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチ
ル)-2-(2' ' -テトラヒドロフラニル)ペネム-
3-カルボン酸アリルエステル(30)(0.176
g, 0.40ミリモル), 酢酸(201μl)及びテト
ラー-n-ブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフ
ラン中1M溶液1.2ml)を参考例15と同様に操作

し標題化合物(41)を0.105g(86%)得た。

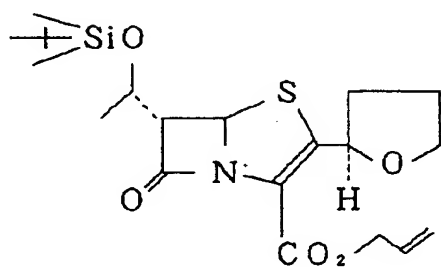
【0149】実施例9

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S)-6-(1'-ヒド
ロキシエチル)-2-(2' ' -テトラヒドロフラニ
ル)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(42)

【0150】

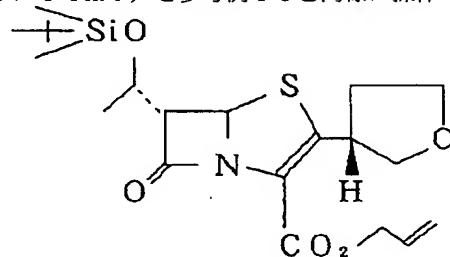
【化46】

45



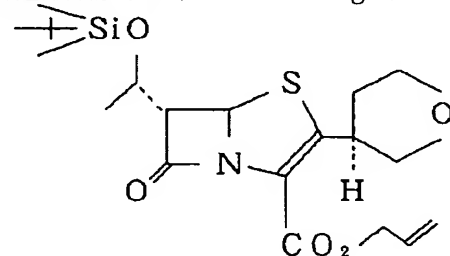
(31)

【0151】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(2' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (31) (1. 12 g, 2. 55ミリモル), 酢酸 (128ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 7. 64ml) を参考例15と同様に操作



(32)

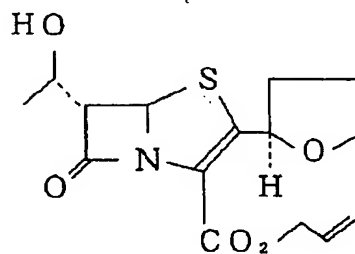
【0154】(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (32) (0. 200 g, 0. 45ミリモル), 酢酸 (0. 228ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1. 36ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (43) を0. 131 g (89



(33)

【0157】(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (33) (0. 200 g, 0. 45ミリモル), 酢酸 (0. 228ml) 及び

46



(42)

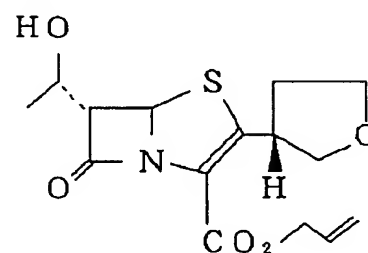
し標題化合物 (42) を0. 877 g得た。

【0152】実施例10

(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (43)

【0153】

【化47】



(43)

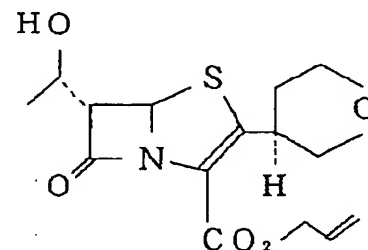
%) 得た。

【0155】実施例11

(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (44)

【0156】

【化48】



(44)

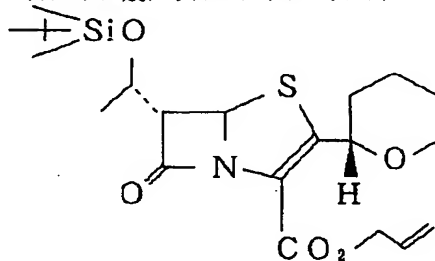
テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1. 36ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (44) を0. 149 g得た。

【0158】参考例17

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -ヒド

47

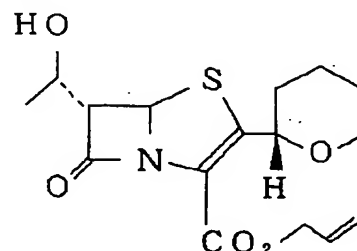
ロキシエチル) -2-(2' -テトラヒドロピラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (45)



(34)

【0159】

【化49】



(45)

【0160】 (1' R, 2' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(2' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (34) (0.189 g, 0.42ミリモル), 酢酸 (0.21ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.25ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (45) を0.131g (92

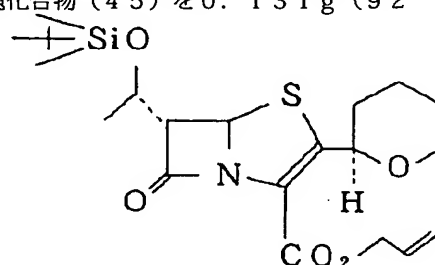
%) 得た。

【0161】 参考例18

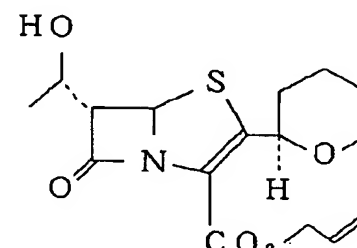
(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(2' ' -テトラヒドロピラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (46)

【0162】

【化50】



(35)



(46)

【0163】 (1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(2' ' -テトラヒドロピラニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (35) (0.194 g, 0.428ミリモル), 酢酸 (0.21ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.28ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (46) を0.133g (92

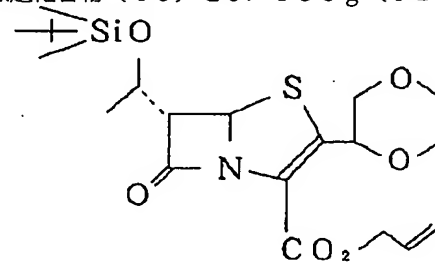
%) 得た。

【0164】 実施例12

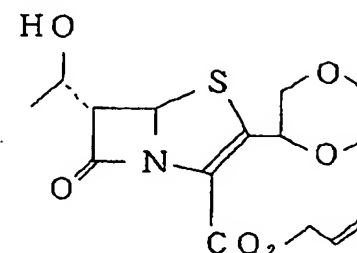
(1' R, 2' ' S, 5R, 6S及び1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(2' ' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (47)

【0165】

【化51】



(36)



(47)

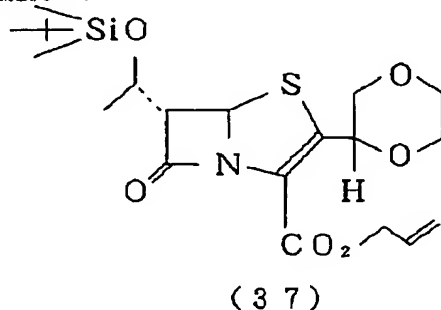
【0166】 (1' R, 2' ' S, 5R, 6S及び1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-

ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(2' ' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエ

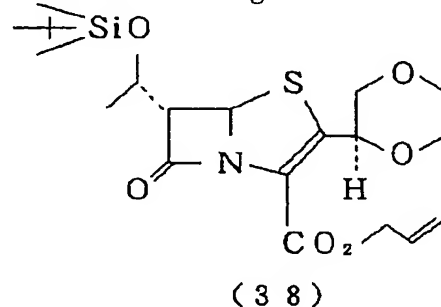
49

テル (36) (0.163 g, 0.358ミリモル), 酢酸 (0.179 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.07 ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (47) を0.120 g (98%) 得た。

【0167】実施例13



【0169】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(2' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (37) (0.165 g, 0.361ミリモル), 酢酸 (0.18 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.08 ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (48) を0.109 g (88%) 得



【0172】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-(2' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (38) (0.154 g, 0.339ミリモル), 酢酸 (0.17 ml) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 1.02 ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (49) を0.111 g (95.7

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(2' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (48)

【0168】

【化52】

た。

【0170】実施例14

(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(2' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (49)

【0171】

【化53】

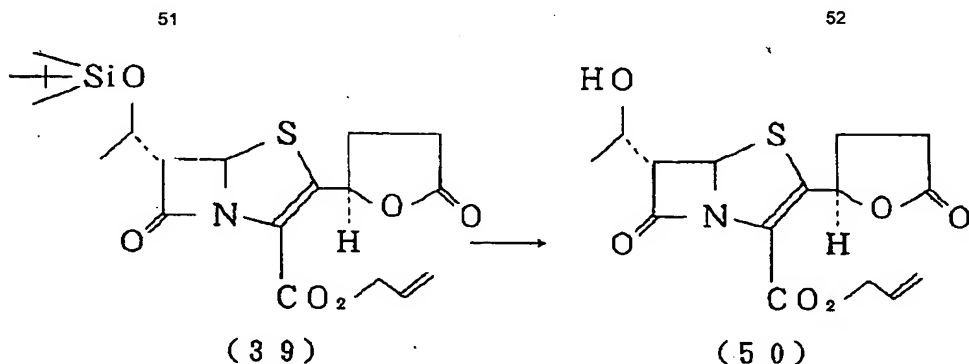
%) 得た。

【0173】実施例15

(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-[2' - (5' -オキソ) オキソラニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (50)

【0174】

【化54】



【0175】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (39) (23mg, 0.05モル), 酢酸 (0.035ml) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 0.21ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (50) を13mg (76

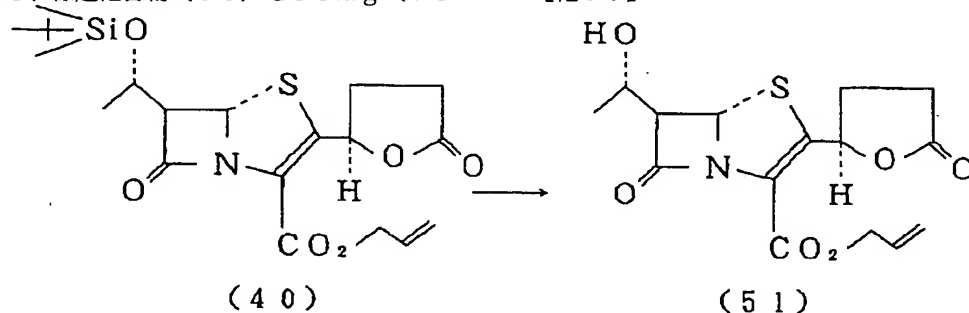
%) 得た。

【0176】実施例16

(1' S, 2' ' R, 5S, 6R) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (51)

【0177】

【化55】



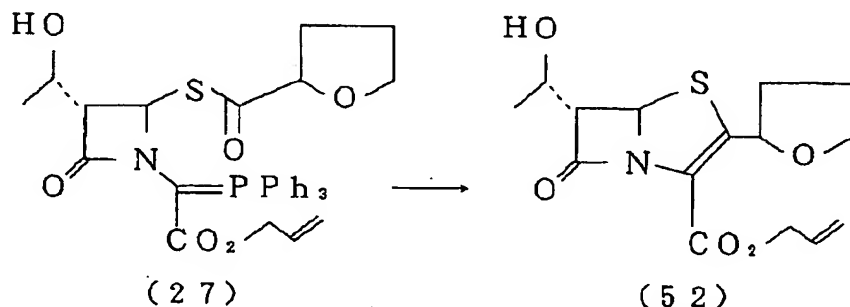
【0178】(1' R, 2' ' R, 5S, 6R) -6-(1' -tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (40) (30mg, 0.066ミリモル), 酢酸 (0.35μl) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン中1M溶液, 0.5ml) を参考例15と同様に操作し、標題化合物 (51) を15mg (67%) 得た。

【0179】実施例17

(1' R, 2' ' R, 3S, 4R及び1' R, 2' ' S, 3S, 4R及び1' S, 2' ' R, 3R, 4S及び1' S, 2' ' S, 3R, 4S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-(2' ' -テトラヒドロフランニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (52)

【0180】

【化56】



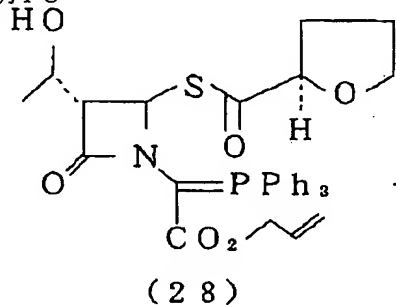
【0181】(1' ' R, 2' ' ' R, 3S, 4R及び1' ' R, 2' ' ' S, 3S, 4R及び1' ' S, 2' ' ' R, 3R, 4S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3

R, 4S) -1-(1' -アリルオキシカルボニル-2' -トリフェニルホスホラニリデンメチル) -3-(1' ' -ヒドロキシエチル) -4-(2' ' -テトラ

53

ヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(27)
(0.666mg, 1.10ミリモル)とトルエン(70ml)の混合物を実施例1と同様に操作し標題化合物(52)を34.6mg(97%)得た。

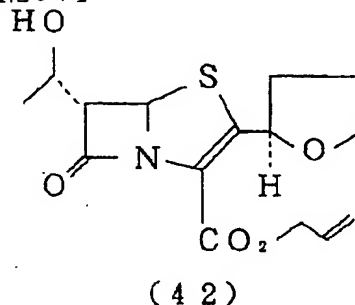
【0182】実施例18



(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラン)ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(42)

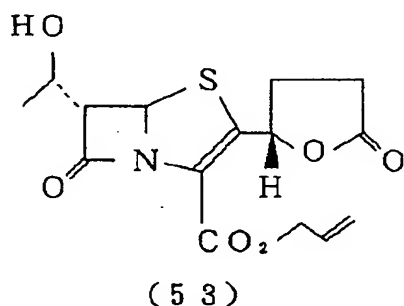
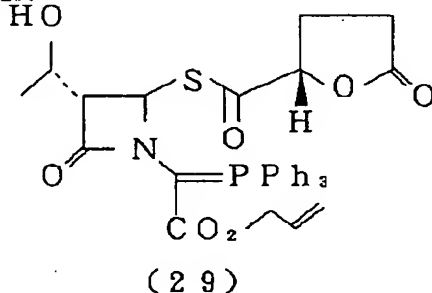
【0183】

【化57】



【0184】(1' ' R, 2' ' ' R, 3 S, 4 R)-1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1' '-ヒドロキシエチル)-4-(2' ' '-テトラヒドロフラノイルチオ)-2-アゼチジノン(28)(1.03g, 1.71ミリモル)とトルエン(100ml)の混合物を実施例1と同様に操作し、標題化合物(42)を0.500g(91%)得た。

【0185】実施例19



(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-[2' '-(5' '-オキソ)オキソラニル]ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(53)及び(1' S, 2' ' S, 5 S, 6 R)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-[2' '-(5' '-オキソ)オキソラニル]ペネム-3-カルボン酸アリルエステル(54)

【0186】

【化58】



【0187】(1' ' R, 2' ' ' S, 3 R, 4 S及び1' ' S, 2' ' ' S, 3 S, 4 R)-1-(1'-アリルオキシカルボニル-2'-トリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1' '-ヒドロキシエチル)-4-[2' ' '-(5' ' '-オキシ)オキソラニルチオ]-2-アゼチジノン(29)(0.060g)とトルエン(20ml)の混合物を実施例1と同様に操作

し、標題化合物(53)を10mg(30%)及び標題化合物(54)を5mg(15%)得た。

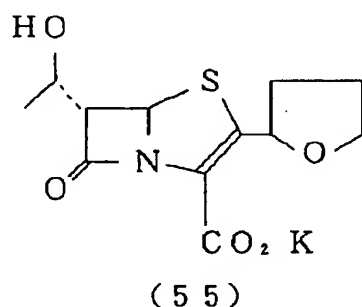
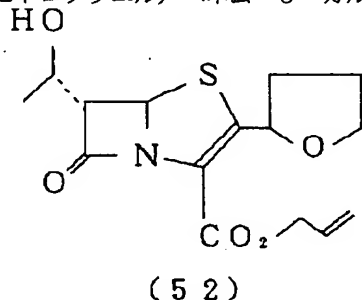
【0188】実施例20

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S及び1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S及び1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R及び1' S, 2' ' S, 5 S, 6 R)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラン)

55

56

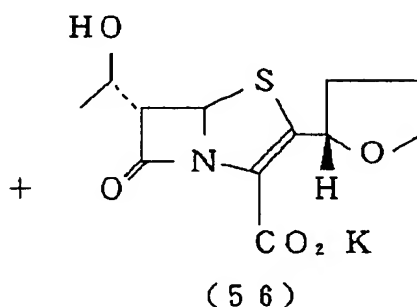
ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (55) 及び (1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラン) ペネム-3-カルボ



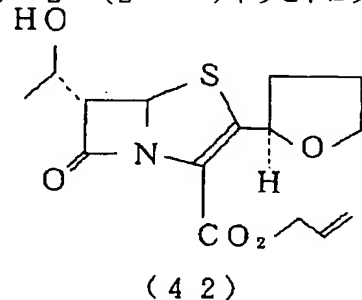
ン酸カリウム塩 (56)

【0189】

【化59】



【0190】 (1' R, 2' ' R, 3 S, 4 R 及び 1' R, 2' ' S, 3 S, 4 R 及び 1' S, 2' ' R, 3 R, 4 S 及び 1' S, 2' ' S, 3 R, 4 S) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラン) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (52) (43 mg, 0.13 ミリモル), トリフェニルホスフィン (33 mg) 及びパラジウムテトラキスト
30
リフェニルホスフィン (3.3 mg) の混合物を塩化メチレン (0.4 ml) に溶解し、室温攪拌下 2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.4 ml) を加えた。1 時間後混合物にアセトン (2 ml) を加え、不溶物をろ別した。不溶物をアセトン、エーテルにて順次洗浄し、真空デシケーターにて乾燥し、(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S 及び 1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R 及び 1' S, 2' ' S, 5 S, 6 R) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラ
40



ニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (55)

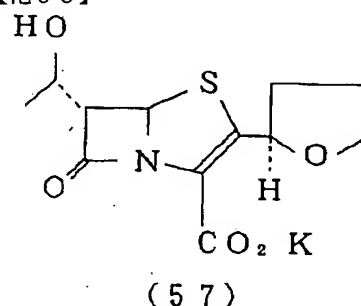
(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' S, 5 S, 6 R / 1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R = 3/1 の混合物) を無色粉末として 23.5 mg (55.8%) 得た。また口液より 2 番晶として得られる結晶をろ取し、真空デシケーターにて乾燥し、(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S 及び 1' S, 2' ' R, 5 S, 6 R) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラン) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (56) を無色粉末として 3.9 mg (93%) 得た。

【0191】 実施例 21

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) -6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-(2' '-テトラヒドロフラン) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (57)

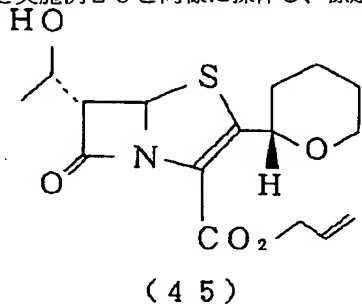
【0192】

【化60】

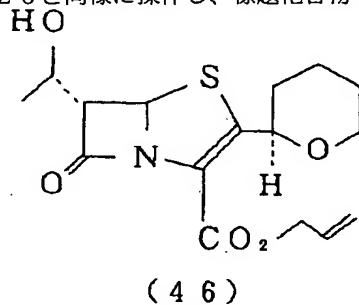


57

【0193】(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (42) (0.500 g, 1.54 ミリモル), トリフェニルホスフィン (0.0384 g), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.0384 g) 及び 2 - エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 3.1 ml) を実施例 20 と同様に操作し、標題化



【0196】(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (45) (48.7 mg, 0.144 ミリモル), トリフェニルホスフィン (1 mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1 mg) 及び 2 - エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.28 ml) を実施例 20 と同様に操作し、標題化合物 (5



【0199】(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (46) (43.8 mg), トリフェニルホスフィン (1 mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1 mg) 及び 2 - エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5 M 溶液, 0.25 ml) を実施例 20 と同様に操作し、標題化合物 (59) を 13.8 m

58

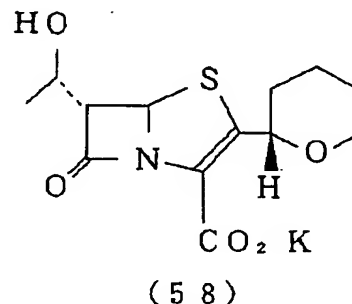
合物 (57) を 96 mg (19.3%) 得た。

【0194】参考例 19

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (58)

【0195】

【化61】



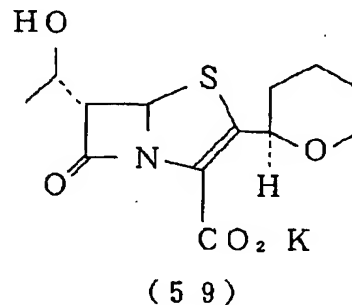
8) を 14.2 mg (29.2%) 得た。

【0197】参考例 20

(1' R, 2' ' R, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロピラニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (59)

【0198】

【化62】



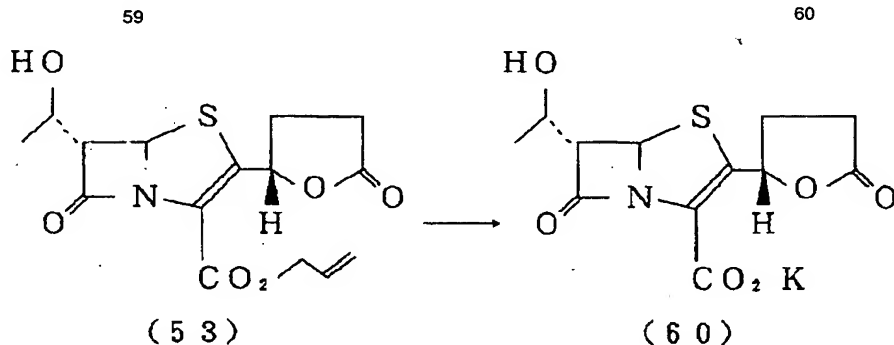
g (31.7%) 得た。

【0200】実施例 22

(1' R, 2' ' S, 5 R, 6 S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - (5' ' - オキソ) オキサニル) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (60)

【0201】

【化63】



【0202】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (53) (10mg, 0.029ミリモル), トリフェニルホスフィン (0.2mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.2mg) 及び2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5M溶液, 0.06ml) を実施例20と同様に操

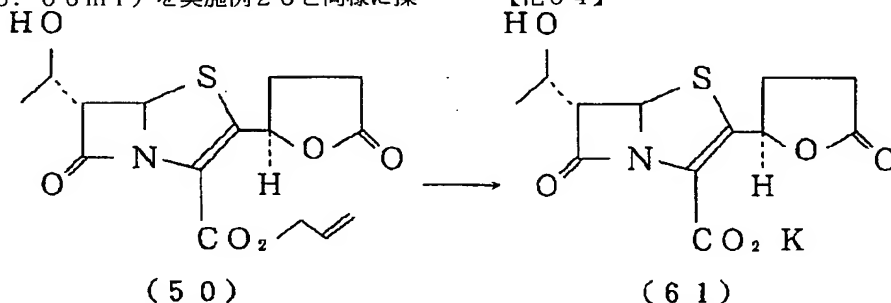
作し、標題化合物 (60) を3mg (30%) 得た。

【0203】実施例23

(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (61)

【0204】

【化64】



【0205】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (50) (15mg, 0.044ミリモル), トリフェニルホスフィン (0.2mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.2mg) 及び2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5M溶液, 0.1ml) を実施例20と同様に操作

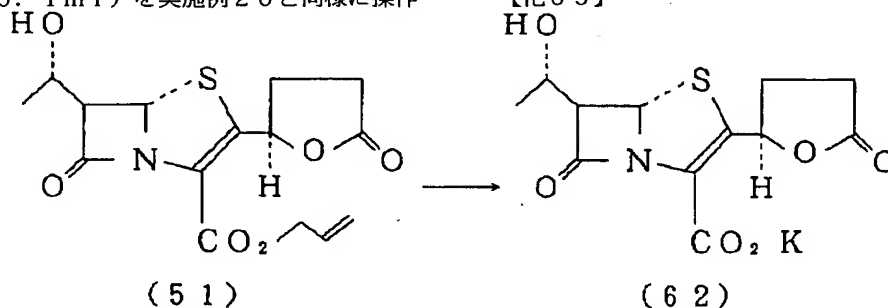
し、標題化合物 (61) を6mg (40%) 得た。

【0206】実施例24

(1' S, 2' ' R, 5S, 6R) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (62)

【0207】

【化65】



【0208】(1' S, 2' ' R, 5S, 6R) -6-(1' -ヒドロキシエチル) -2-[2' ' - (5' ' -オキソ) オキサニル] ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (51) (4.9mg, 0.015ミリモ

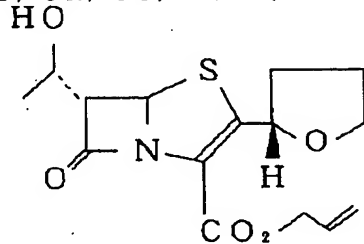
ル), トリフェニルホスフィン (0.1mg), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.1mg) 及び2-エチルヘキサン酸カリウム塩 (酢酸エチル中 0.5M溶液, 0.004ml) を実施例20と同様に

61

操作し、標題化合物(62)を2.7mg(55%)得た。

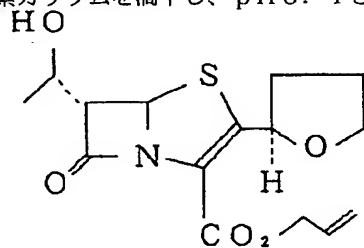
【0209】実施例25

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒド



(41)

【0211】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラン) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (41) (20mg, 0.061ミリモル) とパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1.4mg) の混合物をテトラヒドロフラン (0.8mg) に溶解し、
20 -10℃で攪拌下トリ-n-ブチルチンヒドリド (20μl) を加えた。25分後酢酸 (4μl) を加えさらに10分間攪拌した。減圧下濃縮し、残留物に水 (3ml) 及び酢酸エチル (2ml) を加えた。攪拌下、この混合物2M炭酸水素カリウムを滴下し、pH8.1とし



(42)

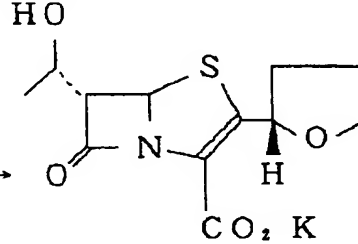
【0214】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラン) ペネム - 3 - カルボン酸アリルエステル (42) (0.87mg, 2.70ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (62mg),
40 トリ-n-ブチルチンヒドリド (0.87ml), 酢酸 (0.18ml) を実施例25と同様に操作し、標題化

62

ロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラン) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (63)

【0210】

【化66】



(63)

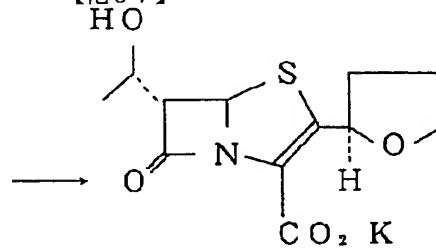
た。有機を水で3回抽出し、水層は合わせて酢酸エチルにて洗浄した。水層は凍結乾燥し、得られた残留物はXAD-2 (9ml) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(63)を無色粉末として8.8mg(44%)得た。

【0212】実施例26

(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - テトラヒドロフラン) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (57)

【0213】

【化67】



(57)

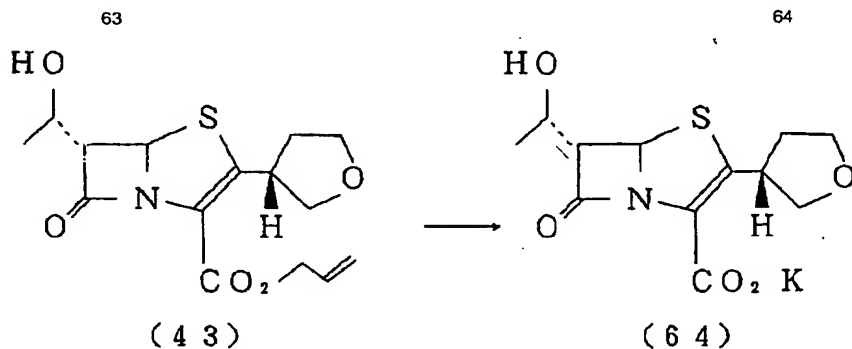
合物(57)を0.330g(38%)得た。

【0215】実施例27

(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (3' ' - テトラヒドロフラン) ペネム - 3 - カルボン酸カリウム塩 (64)

【0216】

【化68】



【0217】(1' R, 3' ' S, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アシルエステル (43) (80mg, 0.25ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (5.6mg), トリー-n-ブチルチンヒドリド (0.079ml), 酢酸 (17μl) を実施例25と同様に操作し、標題化合物

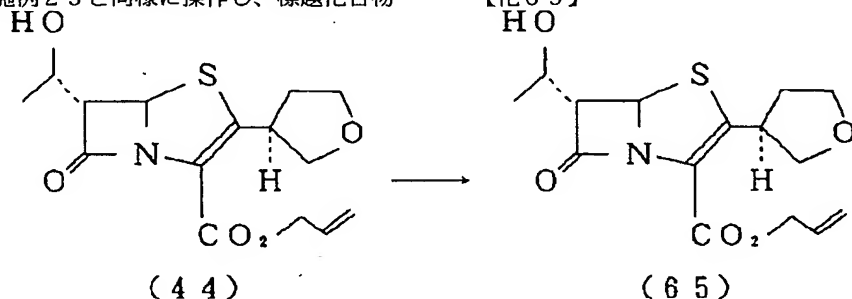
(64) を51mg (64%) 得た。

【0218】実施例28

(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (65)

【0219】

【化69】



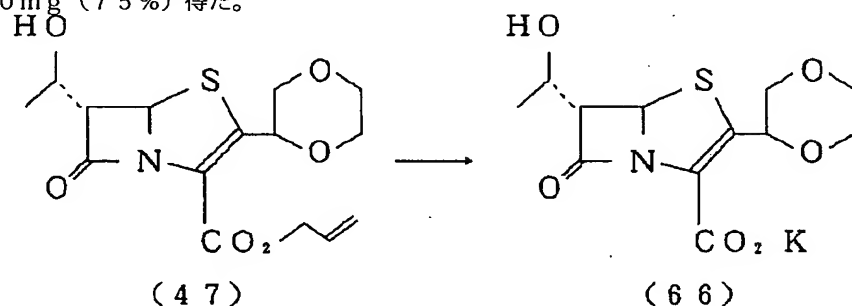
【0220】(1' R, 3' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アシルエステル (44) (80mg, 0.25ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (5.6mg), トリー-n-ブチルチンヒドリド (0.079ml), 及び酢酸 (17μl) を実施例25と同様に操作し、標題化合物 (65) を60mg (75%) 得た。

【0221】実施例29

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S及び1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキエチル) -2-(2' ' -パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (66)

【0222】

【化70】



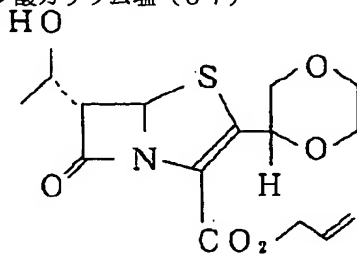
【0223】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S及び1' R, 2' ' R, 5R, 6S) -6-(1' -ヒドロキエチル) -2-(3' ' -テトラヒドロフラニル) ペネム-3-カルボン酸アシルエステル (47) (85mg, 0.249ミリモル), パラジウムテトラキストリ

フェニルホスフィン (5.4mg), トリー-n-ブチルチンヒドリド (78μl) 及び酢酸 (16.2μl) を実施例25と同様に操作し、標題化合物 (66) を14mg (16.6%) 得た。

【0224】実施例30

65

(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (67)

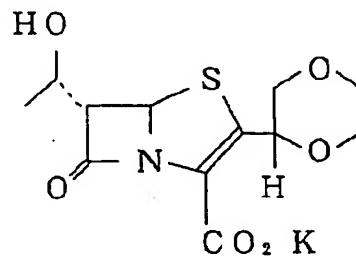


(48)

66

【0225】

【化71】



(67)

【0226】(1' R, 2' ' S, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (48) (108.8mg, 0.318ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (6.9mg), トリ-n-ブチルチンヒドライド (100μl) 及び酢酸 (20.7μl) を実施例25と同様に操作し、

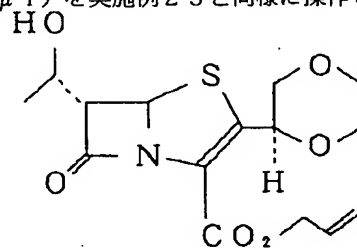
標題化合物 (67) を77mg (71.3%) 得た。

【0227】実施例31

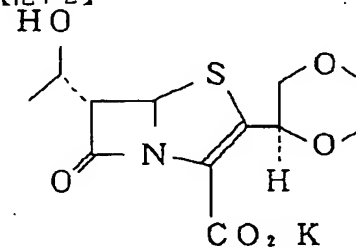
(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩 (68)

【0228】

【化72】



(49)



(68)

【0229】(1' R, 2' ' R, 5R, 6S) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) - 2 - (2' ' - パラジオキサニル) ペネム-3-カルボン酸アリルエステル (49) (110.7mg, 0.324ミリモル), パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (7mg), トリ-n-ブチルチンヒドライド (0.101ml) 及び酢

酸 (21μl) を実施例25と同様に操作し、標題化合物 (68) を59mg (53.4%) 得た。以上得られた化合物の物性データを表1～表10へ示した。

【0230】

【表1】

実施例 番 号	化合物 番 号	反応時間 (時間)	収率 (%)	IR _{max} ^{film} (cm ⁻¹)		
				アルコール (OH)	ラクタム C=O	エステル C=O
1	30	16	33		1770	1705
	31		42		1770	1695
2	30	16	73			
3	31	5	90			
4	32	24	51		1770	1704
	33		46		1770	1700
参考例16	34	18	30		1782	1703
	35		30		1795	1708
5	36	10	80			
6	37	16	49		1786	1718
	38		47		1790	1708
7	39	0.2	30			
	40		23			
8	41	72	86	3460	1786	1713
9	42	22	100	3470	1796	1705

【0231】

30 【表2】

実施例 番 号	化合物 番 号	反応時間 (時間)	収率 (%)	I R ^{film} _{max} (cm ⁻¹)		
				アルコール (OH)	ラクタム C=O	エステル C=O
10	43	15.5	89	3350	1786	1704
11	44	15.5	100	3400	1793	1707
参考例17	45	18	92	3410	1785	1710
参考例18	46	18	92	3475	1788	1710
12	47	16	98	3380	1783	1708
13	48	16	88	3455	1795	1718
14	49	16	96	3460	1793	1718
15	50	16	76			
16	51	16	67			
17	52	10	66	3440	1783	1708
18	42		91			
19	53	16	30			
	54		15			

【0232】

【表3】

実施例 番号	化合物 番号	収率 (%)	$[\alpha]_D^{22^\circ}$	$IR_{KBr}^{max} (cm^{-1})$	
				アルコール (OH)	ラクタム C=O
20	55	55.8		3400	1770
	56	9.3		3265	1779
21	57	19.3	+116.4° (C=1.127)	3345	1770
参考例19	58	29.2	+89.2° (C=0.12)	3210	1760
参考例20	59	31.7	+86.0° (C=0.10)	3195	1745
22	60	30.0		3400	1775
23	61	40.0	+57.0° (C=0.13)	3380	1790
24	62	55.0	-60.0° (C=0.10)	3400	1785
25	63	44.0	+119.5° (C=1.267)	3320	1778
26	57	38.0			
27	64	64.0	+97.7° (C=1.027)	3380	1776
28	65	75.0	+58.3° (C=0.29)	3340	1764
29	66	16.6			
30	67	71.3	+62.0° (C=0.51)	3400	1778
31	68	53.4	+73.7° (C=0.51)	3410	1770

【0233】

30 【表4】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (CDCl ₃)
30	0.07(6H, S), 0.88(9H, S), 1.25(3H, d, J=6Hz), 1.67-2.06(3H, m), 2.34-2.49(1H, m), 3.66(1H, d, d, J=5Hz), 3.78-4.00(2H, m), 4.14- 4.26(2H, m), 4.58-4.76(2H, m), 5.23-5.44(2H, m), 5.54(1H, d, J= 1.7Hz), 5.83-5.99(1H, m)
31	0.08(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=6Hz), 1.74-2.10(3H, m), 2.38-2.53(1H, m), 3.67(1H, d, d, J=5Hz), 3.78-4.04(2H, m), 4.16- 4.30(1H, m), 4.58-4.76(2H, m), 5.24-5.43(2H, m), 5.47(1H, d, J= 2Hz), 5.84-6.02(1H, m)
32	0.08(6H, S), 0.88(9H, S), 1.25(3H, d, J=6.6Hz), 1.78-1.94(1H, m), , 2.17-2.33(1H, m), 3.66(1H, d, d, J=1.3Hz, 4.6Hz), 3.63-3.85(2H , m), 3.90-4.05(2H, m), 4.19-4.30(1H, m), 4.37-4.52(1H, m), 4.60 -4.80(2H, m), 5.24(1H, d, d, J=1.3Hz, 10.6Hz), 5.40(1H, d, d, J= 1.3Hz, 7.2Hz), 5.52(1H, d, J=2.0Hz), 5.86-6.02(1H, m)
33	0.08(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=5.9Hz), 1.87-2.04(2H, m), , 3.60-3.76(2H, m), 3.89-4.05(2H, m), 3.76-3.89(1H, m), 4.18- 4.32(1H, m), 4.38-4.53(1H, m), 4.60-4.80(2H, m), 5.24(1H, d, d, J =1.3Hz, 10.6Hz), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 16.5Hz), 5.55(1H, d, J= 1.3Hz), 5.85-6.03(1H, m)

化合物 番号	NMR スペクトルデータ δ (CDCl ₃)
34	0.06(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=6.00Hz), 1.47-1.95(6H, m), 3.46-3.57(1H, br. t), 3.66(1H, d, d, J=1.35Hz, 4.86Hz), 3.96-4.04(1H, br. d), 4.21(1H, d, q, J=4.86Hz, 6.00Hz), 4.58-4.76(2H, m), 4.99-5.05(1H, m), 5.21-5.47(2H, m), 5.51(1H, d, J=1.35Hz), 5.85-6.01(1H, m)
35	0.06(6H, S), 0.86(9H, S), 1.24(3H, d, J=5.94Hz), 1.45-1.96(6H, m), 3.66(1H, d, d, J=1.30Hz, 5.94Hz), 3.50-4.05(2H, m), 4.20(1H, d, q, J=5.94Hz, 5.94Hz), 4.61-4.76(2H, m), 5.04-5.08(1H, m), 5.22-5.43(2H, m), 5.55(1H, d, J=1.30Hz), 5.85-6.00(1H, m)
37	0.07(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=5.94Hz), 3.33-3.95(7H, m), 4.21(1H, d, q, J=5.94Hz, 5.94Hz), 4.62-4.78(2H, m), 5.23-5.48(3H, m), 5.56(1H, d, J=1.32Hz), 5.85-6.00(1H, m)
38	0.07(6H, S), 0.88(9H, S), 1.24(3H, d, J=6.60Hz), 3.41-3.97(7H, m), 4.22(1H, d, q, J=5.93Hz), 4.62-4.76(2H, m), 5.22-5.48(3H, m), 5.51(1H, d, J=1.32Hz), 5.85-6.02(1H, m)
39	0.06(6H, S), 0.87(9H, S), 1.23(3H, d, J=6Hz), 2.10-2.22及び2.50-2.80(4H, m), 3.74(1H, d, d, J=2Hz, 4Hz), 4.2-4.3(1H, m), 4.6-4.8(2H, m), 5.25(1H, d, d, J=1Hz, 10Hz), 5.40(1H, d, J=17Hz), 5.59(1H, d, J=2Hz), 5.92-5.99(1H, m), 6.02(1H, t, J=7Hz)

【0235】

【表6】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ δ (CDCl ₃)
40	0.07(6H, S), 0.87(9H, S), 1.24(3H, d, J=6Hz), 2.05-2.2 及び 2.6-2.8(4H, m), 3.72(1H, d, d, J=2Hz, 4Hz), 4.23(1H, m), 4.6-4.8(2H, m), 5.25(1H, d, d, J=1Hz, 10Hz), 5.39(1H, d, d, J=1Hz, 17Hz), 5.65(1H, d, J=2Hz), 5.85-6.0(1H, m), 6.10(1H, t, J=7Hz)
41	1.36(3H, d, J=6Hz), 1.60-2.09(4H, m), 2.35-2.50(1H, m), 3.71(1H, d, d, J=8Hz), 3.76-4.01(2H, m), 4.16-4.43(1H, m), 4.66 及び 4.76 (各々 1H, d, d, J=5Hz, 14Hz), 5.26(1H, d, d, J=11Hz), 5.34-5.48(2H, m), 5.58(1H, d, J=1.7Hz), 5.87-6.03(1H, m)
42	1.35(3H, d, J=7Hz), 1.75-2.08(4H, m), 2.40-2.52(1H, m), 3.72(1H, d, d, J=8Hz), 3.81-3.89(1H, m), 3.94-4.02(1H, m), 4.16-4.26(1H, m), 4.77 及び 4.64 (各々 1H, d, d, J=13Hz), 5.26(1H, d, d, J=11Hz), 5.36(1H, d, d, J=7Hz), 5.41(1H, d, d, J=17Hz), 5.51(1H, d, J=1.6 Hz), 5.88-6.02(1H, m)
43	1.36(3H, d, J=6.6Hz), 1.79-1.98(1H, m), 2.17-2.33(1H, m), 3.64-3.87(3H, m), 3.92-4.06(2H, m), 4.17-4.35(1H, m), 4.35-4.50(1H, m), 4.67 及び 4.79 (各々 1H, d, d, J=5.3Hz, 13Hz), 5.27(1H, d, d, J=1.3Hz, 9.9Hz), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 17.2Hz), 5.55(1H, d, J=1.3Hz), 5.87-6.05(1H, m)

【0236】

【表7】

化合物 番 号	NMR スペクトルデータ δ (CDCl ₃)
44	1.36(3H, d, J=6.6Hz), 1.86-2.09(1H, m), 2.26-2.43(1H, m), 3.61-3.76(2H, m), 3.76-3.88(1H, m), 3.88-4.05(2H, m), 4.16-4.31(1H, m), 4.35-4.50(1H, m), 4.66 及び 4.78 (各々 1H, d, d, J=5Hz, 14Hz), 5.27(1H, dd, J=1.3Hz, 10.6Hz), 5.41(1H, d, d, J=1.3Hz, 17.2Hz), 5.58(1H, d, J=2.0Hz), 5.88-6.05(1H, m)
45	1.34(1H, d, J=5.94Hz), 1.42-1.97(6H, m), 3.71(1H, d, d, J=1.98Hz, 5.34Hz), 3.46-3.54(1H, m), 4.01-4.08(1H, m), 4.23(1H, d, q, J=5.34Hz, 5.94Hz), 4.62-4.80(2H, m), 5.04(1H, d, d, J=1.98Hz, 8.58Hz), 5.26-5.39(2H, m), 5.56(1H, d, J=1.98Hz), 5.86-6.02(1H, m)
46	1.35(1H, d, J=6.6Hz), 1.44-1.97(6H, m), 3.47-3.55(1H, m), 3.70(1H, d, d, J=1.98Hz, 6.6Hz), 3.99-4.03(1H, m), 4.22(1H, d, q, J=6.6Hz, 6.6Hz), 4.61-4.81(2H, m), 5.02(1H, br. d), 5.22-5.47(2H, m), 5.54(1H, d, J=1.98Hz), 5.88-6.02(1H, m)
48	1.36(3H, d, J=5.94Hz), 3.30-4.02(7H, m), 4.23-4.02(1H, d, q, J=5.94Hz, 6.6Hz), 4.62-4.86(2H, m), 5.23-5.48(3H, m), 5.60(1H, d, J=1.98Hz), 5.87-6.03(1H, m)
49	1.35(3H, d, J=6.60Hz), 3.41-3.99(7H, m), 4.23(1H, d, q, J=6.60Hz, 6.60Hz), 4.61-4.85(2H, m), 5.23-5.47(3H, m), 5.55(1H, d, J=1.31Hz), 5.88-6.03(1H, m)

【0237】

【表8】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ- δ (CDC1 ₃)
50	1.35(3H, d, J=7.0Hz), 2.0-2.8(4H, m), 3.79(1H, d, d, J=2Hz, 6Hz), 4.23(1H, q, J=7Hz), 4.65 及び 4.78 (各々 1H, d, d, J=6Hz, 13Hz), 5.28(1H, d, J=11Hz), 5.41(1H, d, d, J=2Hz, 17Hz), 5.62(1H, d, J=2 Hz), 5.9-6.0(1H, m), 6.01(1H, t, J=7Hz)
51	1.35(3H, d, J=7.0Hz), 2.0-2.8(4H, m), 3.79(1H, d, d, J=2Hz, 6Hz), 4.23(1H, q, J=7Hz), 4.65 及び 4.78 (各々 1H, d, d, J=6Hz, 13Hz), 5.28(1H, d, J=11Hz), 5.41(1H, d, d, J=2Hz, 17Hz), 5.62(1H, d, J=2 Hz), 5.9-6.0(1H, m), 6.01(1H, t, J=7Hz)
52	1.36(3H, d, J=6Hz), 1.60-2.09(4H, m), 2.35(1H, m), 3.71(1H, d, d, J=8Hz), 3.76-4.02(2H, m), 4.16-4.30(1H, m), 4.58-5.90(2H, m), 5.26(1H, d, d, J=11Hz), 5.30-5.48(2H, m), 5.51(0.6H, d, J=1.6Hz) . 5.58(0.4H, d, J=1.7Hz), 5.87-6.03(1H, m)
53	1.19(3H, d, J=8Hz), 2.01-2.10(2H, m), 2.6-2.8(2H, m), 3.76(1H, d, d, J=2Hz, 8Hz), 4.24(1H, br. t), 4.67 及び 4.79 (各々 1H, d, d, J=7Hz, 15Hz), 5.28(1H, d, d, J=3Hz, 10Hz), 5.40(1H, d, d, J=3Hz, 7 Hz), 5.6(1H, d, J=2Hz), 5.86-6.01(1H, m), 6.07(1H, t, J=8Hz)

【0238】

【表9】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ δ (D_2O)
55	1.18(3H, d, J=6Hz), 1.61-1.99(3H, m), 2.09-2.30(1H, m), 3.63-3.86(3H, m), 4.01-4.18(1H, m), 5.47(0.75H, d), 5.49(0.25H, d)
56	1.15(3H, d, J=7.5Hz), 1.59-1.99(3H, m), 2.08-2.28(1H, m), 3.63-3.86(3H, m), 4.03-4.16(1H, m), 5.40(1H, t, J=8Hz), 5.46(1H, d, d)
57	1.18(3H, d, J=6Hz), 1.07-2.04(3H, m), 2.18-2.34(1H, m), 3.67-3.90(3H, m), 4.05-4.17(1H, m), 5.39(1H, d, d=7Hz), 5.47(1H, d)
58	1.17(3H, d, J=6.6Hz), 1.14-1.80(6H, m), 3.47(1H, br. t), 3.74(1H, d, J=6.6Hz), 3.86(1H, d), 4.11(1H, d, q, J=6.6Hz, 6.6Hz), 5.12(1H, d, J=10.53Hz), 5.48(1H, d)
59	1.16(3H, d, J=6.6Hz), 1.36-1.79(6H, m), 3.44(1H, m), 3.74(1H, d, J=1.32Hz, 5.9Hz), 3.84(1H, br. d), 4.09(1H, d, q, J=5.9Hz, 6.6Hz), 5.02-5.10(1H, m), 5.48(1H, d, d, J=1.32Hz)
60	1.2(3H, d, J=7Hz), 2.0-2.8(4H, m), 3.87(1H, d, J=7Hz), 4.16(1H, J=7Hz), 5.60(1H, s), 6.24(1H, t, J=8Hz)
61	1.18(3H, d, J=7Hz), 2.1-2.3及び2.5-2.7(4H, m), 3.81(1H, d, J=1Hz), 4.12(1H, J=7Hz), 5.57(1H, d, J=1Hz), 6.16(1H, t, J=7Hz, q)

【0239】

40 【表10】

化合物 番号	NMR スペクトルデータ δ (D_2O)
62	1.2(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.0-2.8(4H, m), 3.87(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.16(1H, $J=7\text{Hz}$), 5.60(1H, s), 6.24(1H, t, $J=8\text{Hz}$, q)
63	1.18(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.62-1.97(3H, m), 2.12-2.27(1H, m), 3.67-3.89(3H, m), 4.05-4.18(1H, m), 5.43(1H, d, d, $J=7\text{Hz}$), 5.49(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)
64	1.18(3H, d), 1.67-1.84(3H, m), 2.06-2.25(1H, m), 3.58-3.95(5H, m), 4.05-4.23(1H, m), 4.23-4.39(1H, m), 5.46(1H, d)
65	1.18(3H, d), 1.80-2.03(1H, m), 2.13-2.32(1H, m), 3.51-4.05(5H, m), 4.05-4.23(1H, m), 4.23-4.45(1H, m), 5.49(1H, d)
67	1.17(3H, d, $J=6.59\text{Hz}$), 3.36-3.85(7H, m), 4.11(1H, d, q, $J=5.88\text{Hz}$, 6.59Hz), 5.32(1H, d, d, $J=2.33\text{Hz}$, 9.7Hz), 5.52(1H, d)
68	1.17(3H, d, $J=6.60\text{Hz}$), 3.43-3.89(7H, m), 4.10(1H, d, q, $J=6.6\text{Hz}$, 6.6Hz), 5.32(1H, d, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.50(1H, d)

【0240】〔最小阻止濃度 (MIC) の測定〕本発明の最少阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会MIC測定標準法に準じて、寒天平板希釈法により行なった。接種菌量は 10^6 コロニー形成単位で、 37°C において18時間培養後に成長を阻止する最低濃度を $\mu\text{g}/\text{ml}$ として表中に記載した。

【0241】〔マウスの実験的感染症における治療効果〕本発明により得られた新規化合物のうち、化合物57について感染動物による治療実験を行なった。動物としてICR系雄性マウス (5週令, 体重23~27g) を用い、*S. aureus* Smithもしくは*E. coli* KC-14を腹腔内接種し、2時間後に化合物57を皮下投与もしくは経口投与し、5日後におけるマウスの生死を観察し治療効果を比較した。

【0242】(皮下投与) *S. aureus* Smith (5.7×10^5 コロニー形成単位) により感染させ

たマウスに化合物57を1.6mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存した。また*E. coli* KC-14 3.1×10^5 (コロニー形成単位) により感染させたマウスに化合物57を2.6mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存し、1.5mg/kg投与した群においても5匹中3匹が生存した。

【0243】(経口投与) *S. aureus* Smith 3.6×10^5 (CFU/head) により感染させたマウスに化合物57を9.6mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存し、3.9mg/kg投与した群においても5匹中3匹が生存した。また*E. coli* KC-14 1.5×10^5 (CFU/head) により感染させたマウスに化合物57を12.5mg/kgもしくはそれ以上投与した群では全て生存した。

【0244】なお皮下投与においては最高50mg/k

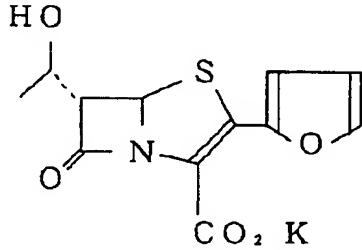
g, 経口投与では最高70mg/kgを投与した。さらに、以下の化合物についても最小阻止濃度(MIC)を測定した。

【0245】化合物a:

(1' R, 5 R, 6 S及び1' S, 5 S, 6 R) - 2 - (2' ' - フラニル) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩

【0246】

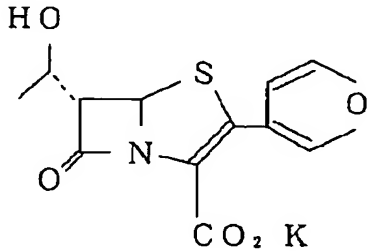
【化73】



【0247】化合物b:

(1' R, 5 R, 6 S及び1' S, 5 S, 6 R) - 2 - (3' ' - フラニル) - 6 - (1' - ヒドロキシエチル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩

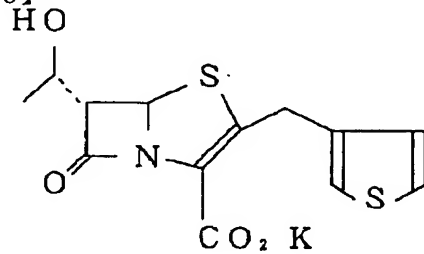
【化74】



【0248】化合物c:

(1' R, 5 R, 6 S及び1' S, 5 S, 6 R) - 6 - (1' - ヒドロキシ) - 2 - (3' ' - チオフェンメチル) ペネム-3-カルボン酸カリウム塩

【化75】



【0249】

【表11】

化合物番号 菌	55	56	57	58	59	60	61	62	63
<i>S. aureus</i> PAD209P JC-1	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1	0.2	0.1	3.13	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.2	0.1	1.56	<0.025
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	25	0.78	>50	6.25	3.13	1.56	25	6.25
<i>K. pneumoniae</i> PC1602	0.39	6.25	0.1	3.13	0.1	1.56	0.39	1.25	1.56
<i>Ser. marcescens</i> IMA1136	6.25	25	3.13	>50	25	12.5	3.13	50	25
<i>Pr. morganii</i> IF03848	3.13	1	6.25	25	3.13	12.5	3.13	50	6.25
<i>Ent. cloacae</i> 963	6.25	25	3.13	>50	25	12.5	3.13	>50	12.5
<i>Al. facalis</i> IF013111	1.56	1.56	0.78	6.25	0.78	3.13	1.56	12.5	3.13
<i>E. coli</i> W3630/Rms212	3.13	12.5	1.56	>50	12.5	3.13	1.56	>50	12.5
<i>E. coli</i> W3630/Rms213	3.13	12.5	0.78	>50	6.25	3.13	0.78	25	6.25
<i>Pr. vulgaris</i> GN7919	0.78	1.56	0.39	12.5	3.13	3.13	0.78	>50	0.78
<i>B. fragilis</i> GW7000	0.05	0.2	<0.025	0.78	0.1	0.2		3.13	0.1
<i>B. fragilis</i> V-280-1	0.2	0.2	0.2	0.78	0.1	3.13		>12.5	0.2
<i>F. varium</i> ATCC8501	0.78	1.56	0.2	6.25	0.39	3.13		>12.5	1.56

【0250】

【表12】

91

92

化合物番号 菌	64	65	66	67	68	a	b	c
<i>S. aureus</i> FAD209P JC-1	0.05	0.05	0.05	0.2	0.05	0.39	0.2	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56	25	12.5	>50
<i>K. pneumoniae</i> PC1602	0.1	0.05	0.1	0.78	0.05	3.13	3.13	0.78
<i>Ser. marcescens</i> IMA1136	6.25	12.5	6.25	50	6.25	25	25	50
<i>Pr. morganii</i> IF03848	12.5	12.5	6.25	25	6.25	12.5	12.5	3.13
<i>Ent. cloacae</i> 963	6.25	6.25	6.25	25	3.13	25	25	>50
<i>Al. facialis</i> IF013111	0.78	1.56	0.78	6.25	0.78	6.25	12.5	0.39
<i>E. coli</i> W3630/Rms212	3.13	3.13	3.13	12.5	1.56	25	25	50
<i>E. coli</i> W3630/Rms213	1.56	1.56	0.78	12.5	0.78	25	25	25
<i>Pr. vulgaris</i> CN7919	0.78	1.56	0.78	6.25	0.78	3.13	3.13	6.25
<i>B. fragilis</i> CN7000	0.05	0.05	0.05	0.39	0.025	0.39	0.78	0.39
<i>B. fragilis</i> V-280-1	0.05	0.05	0.05	0.39	0.05	6.25	12.5	0.39
<i>F. varium</i> ATCC8501	0.39	0.1	0.78	3.13	0.78	6.25	6.25	0.39